



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



**ÇOCUKLARDA 25-HİDROKSİVİTAMİN D
DÜZEYLERİ VE VDR GEN VARYANTLARI İLE DİŞ
ÇÜRÜKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Doktora Tezi

Dt. Ece ŞENGÜN BERBER

Pedodonti Anabilim Dalı

İzmir

2022

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**ÇOCUKLARDA 25-HİDROKSİVİTAMİN D
DÜZEYLERİ VE VDR GEN VARYANTLARI İLE DİŞ
ÇÜRÜKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Ece ŞENGÜN BERBER

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Arzu AYKUT YETKİNER

Pedodonti Anabilim Dalı

İzmir
2022

Tez Değerlendirme Kurulu Üyeleri

Başkan : Doç. Dr. Arzu AYKUT YETKİNER
(Danışman)

Üye : Prof. Dr. Fahinur ERTUĞRUL

Üye : Doç. Dr. Ayça AYKUT

Üye : Prof. Dr. Dilşah ÇOĞULU

Üye : Prof. Dr. Merve AKÇAY

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Sibel EZBERCİ

Doktora Tezinin Kabul Edildiği Tarih :

Önsöz

Diş çürükleri dünyada yaygın bir hastalık olarak halk sağlığını olumsuz etkilemektedir. Ağız ve diş sağlığı kişinin sağlık durumunu olumlu ya da olumsuz şekilde etkilediğinden dolayı hayat standartları açısından önemli bir yere sahiptir. Diş çürüğü oluşumuna sebep olan faktörler ve çürüklere karşı koruyucu uygulamalar günümüzde hala güncelliğini koruyan araştırma konularıdır.

D vitamininin sistemik etkileri ve hastalıklarla ilişkileri üzerinde hala çalışmalar yapılmakta olup, eksikliğinin zararlı etkilerine karşı önlemler alınmaya başlanmıştır. D vitamini ve ilgili reseptör geninin dental dokularla ilişkisi günümüzde araştırılmakta olan bir konudur. Yapılan bazı çalışmalarda D vitamini ve ilgili reseptör geninin dental dokular arasında ilişki bulunmuş olmakla birlikte, sonuçlar çelişkilidir.

Çalışmamızda çocuklarda yıllık rutin kan kontrollerine ek olarak 25-hidroksivitamin D düzeyleri ölçülmüştür. Çocukların ebeveynlerine, çocuklarının ağız-diş sağlığı ile ilgili bilgileri ile oral hijyen alışkanlıkları ve beslenme alışkanlıklarını içeren anket soruları sorulmuş ve cevaplar kaydedilmiştir. Çocukların ağız içi muayeneleri yapılarak D vitamini seviyelerinin ve çürük ile olan ilişkileri değerlendirilmiştir. Ek olarak çocuklardan alınan kan örneklerinden *VDR* geninde görülen varyasyonlar araştırılmış ve çürük durumu ile karşılaştırma yapılmıştır.

Bu projenin gerçekleştirilmesinde mali destek sağlayan Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Birimi'ne teşekkürlerimi sunarım.

İzmir, Haziran 2022

Dt. Ece ŞENGÜN BERBER

Özet

Çocuklarda 25-Hidroksivitamin D Düzeyleri ve *VDR* Gen Varyantları ile Diş Çürükleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Diş çürükleri ağız ve diş sağlığını etkileyen temel problemlerden biridir. D vitamini eksikliği olan bireylerde, diş mineralizasyonunun bozulmasına neden olabileceği literatürde rapor edilmiş olmasına rağmen sonuçlar çelişkilidir. Bu çalışmanın amacı günümüzde hala önemli bir halk sağlığı problemi olan diş çürükleri ile 25-hidroksivitamin D düzeyinin ve D vitamini reseptör geni varyantlarının arasındaki ilişkiyi araştırmak, D vitamininin diş çürüğüne karşı potansiyel bir ajan olarak kullanılıp kullanılamayacağını göstermek ve anket sorularına verilen cevaplar neticesinde ebeveynlerin ağız diş sağlığına ve D vitaminine yaklaşımlarını ve uygulama alışkanlıklarını saptamaktır. Çalışmanın hipotezleri; 25-hidroksivitamin D seviyesi düşük olan çocuklarda diş çürüğü oranının, 25-hidroksivitamin D seviyesi yüksek olan çocuklardan daha yüksek olduğu ve *VDR* gen varyantları ile diş çürüğü arasında anlamlı bir ilişki olduğudur.

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlıklı Çocuk Polikliniği'ne ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Diş Hekimliği Kliniği'ne tedavi ve kontrol amacıyla başvuran, 3- 6 yaş arası, sistemik olarak sağlıklı, 64 çürüksüz ve 64 çürüklü, 128 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların ebeveynlerine, çocuklarının ağız-diş sağlığı ile ilgili bilgileri ile oral hijyen alışkanlıkları ve beslenme alışkanlıklarını içeren anket soruları sorulmuş ve cevaplar kaydedilmiştir. Çalışmaya katılan çocukların kan örnekleri alınarak, rutinde istenen biyokimya tetkiklerine ek olarak, çocukların serum 25-hidroksivitamin D seviyeleri ölçülmüştür. Ağız içi muayeneleri yapılarak dmft indeksi değerleri kaydedilmiştir. Tüm verilerin SPSS 25.0 (Statistical Product and Service Solutions, IBM) programı kullanılarak istatistiksel analizler yapılmıştır. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Analitik değerlendirmede sayım verilerinde grupları karşılaştırmak için ki-kare ve trend varlığında ki-kare trend testi kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmada, ölçüm değişkenlerinin her grupta normal dağılıp dağılmadığı analiz edilmiştir. Normal dağılan veriler için iki grup karşılaştırması Student T ile, normal dağılmayan veriler için iki grup karşılaştırması Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Üç ve daha fazla grup karşılaştırması için normal dağılmayan değişkenlerin varlığı nedeniyle Kruskal Wallis Testi ile yapılmıştır. Çalışmaya katılan

çocuklardan 26 çocuğa genetik test yapılarak *VDR* geni varyasyonları incelenmiştir. Alınan kan lenfosit hücrelerinden DNA izolasyonunun takiben, PCR yöntemi ile incelenecek gen bölgeleri çoğaltılmış ve Sanger sekanslama yöntemi ile dizi analizi yapılmıştır. Toplamda 13 çürüksüz ve 13 çürüklü çocukta Sanger sekanslama yöntemi ile yapılan dizileme sonucunda ilgili gen bölgeleri incelenmiştir.

Elde edilen bulgular neticesinde çürüklü grupta D vitamini seviyelerinin göreceli olarak düşük olduğu görülmekle birlikte, çürüksüz ve çürüklü gruplar ile D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

İncelenen gen bölgelerinde bilinen polimorfizmler dışında herhangi bir varyant saptanmamıştır. NM_000376.3 transkribine göre 3. ekzonda görülen FokI polimorfizmi, 10. ekzonda görülen TaqI polimorfizmi ve 9. intronda görülen ApaI polimorfizmi görülmüş olmakla birlikte çürüksüz ve çürüklü gruplar arasında polimorfizm sayıları açısından belirgin bir farklılık gözlenmemiştir.

D vitamini seviyelerinin, çürüksüz grupta, çürüklü gruptaki çocuklara göre daha yüksek olduğu görülmekle birlikte, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuca dayanarak çürük oluşumu veya gelişiminin önlenmesi amacıyla profilaktik amaçlı D vitamini takviyesi kullanımının anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır. Çürüksüz ve çürüklü grup çocuklarda, *VDR* geni üzerinde 8 ekzonda ve ekzon-intron bileşkelerinde mutasyona rastlanmamıştır. *VDR* geni üzerinde tespit edilen ApaI, FokI ve TaqI polimorfizmleri çürüksüz ve çürüklü bireylerde benzer oranlarda görülmüştür.

Anahtar Kelimeler; Diş çürüğü; D vitamini eksikliği; 25-Hidroksivitamin D; *VDR* gen varyantları

Abstract

Evaluation of the Relationship Between 25-Hydroxyvitamin D Levels and *VDR* Gene Variants and Dental Caries in Children

Dental caries is one of the main problems affecting oral and dental health. Although it has been shown in the literature that vitamin D deficiency can cause defective tooth mineralization, the results are contradictory. The aims of this study are to investigate the relationship between dental caries and 25-hydroxyvitamin D level and vitamin D receptor gene variants, to show whether vitamin D can be used as a potential agent against dental caries and to determine the parents' approaches to vitamin D, oral-dental health and oral hygiene habits. The hypotheses of the study are that the rate of dental caries is higher in children with low 25-Hydroxyvitamin D levels than in children with high 25-Hydroxyvitamin D levels and there is a significant relationship between *VDR* gene variants and dental caries.

Systemically healthy 128 children aged 3-6 years, 64 caries free and 64 with caries, who applied to Ege University Faculty of Medicine Department of Child Health and Diseases and Ege University Faculty of Medicine Children's Hospital Dentistry Clinic for dental treatment and control. The children's parents were asked survey questions about their children's oral and dental health, oral hygiene and eating habits and the answers were recorded. The blood samples of the children were taken in addition to the routinely requested biochemistry tests, the serum 25-hydroxyvitamin D levels of the children were measured. Intraoral examinations were performed and dmft index values were recorded. All data were statistically analyzed using the SPSS 25.0 (Statistical Product and Service Solutions, IBM) program. The normal distribution was evaluated by Kolmogorov Smirnov test. Chi-square and trend-presence chi-square trend test was used to compare groups in count data. For normally distributed data, two-group comparisons were made with Student T, and for non-normally distributed data, two-group comparisons were made with Mann Whitney U test. Three or more group comparisons were made with the Kruskal-Wallis Test due to the non-normally distributions. Variations of the *VDR* gene were examined by performing genetic test on 26 children. Following the isolation of DNA from the blood lymphocyte cells, the gene regions were analyzed by PCR and sequence analysis was performed with the Sanger sequencing method.

Vitamin D levels were found to be relatively low in the caries group however no statistically significant relationship was found between the caries-free and caries groups and vitamin D levels. Except for the known polymorphisms in the examined gene regions, no variants were detected. According to the NM_000376.3 transcript, FokI polymorphism seen in exon 3, TaqI polymorphism seen in exon 10 and ApaI polymorphism seen in 9th intron were seen. No significant difference was observed between the groups in terms of polymorphism numbers.

Based on these results, it was concluded that the use of prophylactic vitamin D supplements to prevent caries formation or development can not be recommended. No mutations were found in exons 8 and exon-intron junctions on the VDR gene in both groups. ApaI, FokI and TaqI polymorphisms were detected on the VDR gene and it was similar between the caries and caries free groups.

Keywords; Dental caries; vitamin D deficiency; 25-hydroxyvitamin D; *VDR* gene variants

İçindekiler

Önsöz.....	I
Özet.....	II
Abstract.....	IV
İçindekiler.....	VI
Tablolar Dizini.....	IX
Grafikler Dizini.....	XI
Resimler Dizini.....	XII
Şekiller Dizini.....	XIII
Kısaltma Listesi.....	XIV
1. Giriş.....	1
2. Genel Bilgiler.....	4
2.1. Diş Çürüğü Etiyolojisi ve Patogenezi.....	4
2.2. Temel Ağız ve Diş Sağlığı Göstergeleri.....	4
2.3. DMFT/dmft İndeksi.....	4
2.4. D Vitamini.....	5
2.4.1. D Vitamini Kaynakları.....	6
2.4.2. D Vitamini Eksikliği ve Nedenleri.....	7
2.4.3. Laboratuvar Bulguları ve Ölçüm Yöntemleri.....	8
2.4.4. D Vitamininin Dişler ve Oral Dokular Üzerindeki Etkileri.....	9
2.5. Temel Genetik Kavramlar.....	10
2.5.1 Mutasyon ve Polimorfizm.....	10
2.5.2. VDR Geni.....	11
2.5.3. VDR Geni Varyasyonları.....	12
2.5.4. Polimorfizimleri Tanımlama Teknikleri.....	13
2.5.5. DNA Dizilim Analizi.....	14
3. Gereç ve Yöntem.....	15
3.1. Araştırmanın Tipi.....	15
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	15
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	15
3.4. Etik Kurul Onayı	15
3.5. Hasta Seçim Kriterleri.....	16
3.6. Araştırma Tasarımı.....	16

3.7. Veri Toplama Yöntemleri ve Kullanılan Gereçler.....	16
3.7.1. Dental Muayene ve Anket Uygulaması.....	16
3.7.2. Çalışmada Kullanılan Biyokimyasal Parametreler.....	17
3.7.2.1. Serum D Vitamini Düzeyi Ölçümü.....	21
3.7.2.2. Serum Ca ⁺² Düzeyi Ölçümü.....	24
3.7.2.3. Serum P ⁻³ Düzeyi Ölçümü.....	25
3.7.2.4. Serum ALP Düzeyi Ölçümü.....	25
3.7.2.5. Hemogram Testi.....	26
3.7.3. Verilerin Analizi.....	28
3.7.4. Genetik Testler.....	29
3.7.4.1. Genomik DNA izolasyonu.....	30
3.7.4.2. İzole Edilen DNA'ların Konsantrasyonunun ve Kalitesinin Ölçülmesi.....	30
3.7.4.3. PCR Yöntemi ile Genlerin Çoğaltılması.....	31
3.7.4.3.1. Genlerin Çoğaltılmasında Kullanılan Primer Dizilerinin Dizaynı.....	33
3.7.4.3.2. PCR Karışımının Hazırlanması.....	35
3.7.4.3.3. PCR Uygulaması ile Genlerin Çoğaltılması.....	36
3.7.4.4. Agaroz Jel Elektrophorezi ile Amplifikasyon Kontrolü.....	37
3.7.4.5. PCR Ürünlerinin 1. Saflaştırma İşlemi.....	37
3.7.4.6. DNA Dizi Analizi (Sanger Dizi Analiz Yöntemi).....	38
3.7.4.7. PCR Ürünlerinin 2. Saflaştırma İşlemi.....	40
3.7.4.8. Örneklerin Kapiller Elektrophorezde Dizilenmesi.....	41
4. Bulgular.....	43
4.1. Tüm Çocukların Tanımlayıcı Özellikleri ile İlgili Bulgular.....	43
4.2. Çürüksüz ve Çürüklü Çocuklarda Tanımlayıcı ve Analitik Bulgular.....	50
4.3. D Vitamini Düzeyleri ve Kategorilerinin Anket Sorularıyla İlişkisi.....	59
4.4. Yaş Gruplarına Göre D Vitamini Düzeyleri ve Çürük Karşılaştırması.....	62
4.5. Çürüksüz ve Çürüklü Gruplardaki Çocuklarda D Vitamini Değerleri ile Diğer Biyokimyasal Verilerin İlişkisi.....	66
4.6. Sanger Dizi Analizi Sonuçları.....	68
5. Tartışma.....	75
5.1. Güçlü Yönler ve Kısıtlılıklar.....	88
6. Sonuç ve Öneriler.....	90

7. Kaynaklar.....	92
Ekler.....	109
EK-1: Etik Kurul Onay Belgesi.....	109
EK-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü olur Formu.....	111
EK-3: Olgu Rapor Formu.....	114
EK-4: Anket.....	115
Teşekkür.....	116
Özgeçmiş.....	118



Tablolar Dizini

Tablo 1.	Serum D vitamini konsantrasyonu için çalışmada kullanılan temel referans aralığı.....	23
Tablo 2.	Serum D vitamini konsantrasyonu için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi referans aralığı.....	23
Tablo 3.	Yaş aralıklarına göre serum Ca^{+2} düzeyi referans aralığı.....	24
Tablo 4.	Dizi analizlerinde kullanılan primerler.....	34
Tablo 5.	PCR reaksiyonu karışım içeriği.....	35
Tablo 6.	PCR uygulama protokolü.....	36
Tablo 7.	Dizi analizi karışımı içeriği.....	38
Tablo 8.	Dizi analizinde izlenecek PCR programı.....	40
Tablo 9.	Çalışmaya katılan çocukların tanımlayıcı özellikleri (n=128).....	43
Tablo 10.	Çalışmaya katılan çocuklara ait biyokimyasal veriler (n=128).....	45
Tablo 11.	Çalışmaya katılan çocukların ölçülen değerlerine göre D vitamini (ng/ml) kategorileri.....	46
Tablo 12.	Çalışmaya katılan çocukların ölçülen biyokimyasal değerlerine göre her değişkenin kategorilerinin dağılımı.....	47
Tablo 13.	Anket sorularına verilen cevaplar.....	49
Tablo 14.	Çalışmaya katılan çürüksüz ve çürüklü çocukların tanımlayıcı özellikleri.....	50
Tablo 15.	Çalışmaya katılan çürüksüz ve çürüklü çocukların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 16.	Çürüksüz ve çürüklü gruplarda çocukların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.....	53
Tablo 17.	Çürüksüz ve çürüklü grupların D vitamini eksikliği yönünden karşılaştırılması.....	54
Tablo 18.	Kız ve erkek çocukların D vitamini eksikliği yönünden karşılaştırılması.....	55
Tablo 19.	Çalışmaya katılan çürüksüz ve çürüklü çocukların anket cevaplarının karşılaştırılması.....	57
Tablo 20.	D vitamini ile diğer değişkenlerin korelasyonu.....	58
Tablo 21.	Anket sorularına verilen cevapların D vitamini seviyesi ile ilişkisi...60	
Tablo 22.	D vitamini değerleri ile anket sorularının karşılaştırılması.....	61

Tablo 23.	3 Yaşındaki çocuklarda D vitamini değerleri (ng/ml) ve çürük karşılaştırılması.....	62
Tablo 24.	4 Yaşındaki çocuklarda D vitamini değerleri (ng/ml) ve çürük karşılaştırılması.....	63
Tablo 25.	5 Yaşındaki çocuklarda D vitamini değerleri (ng/ml) ve çürük karşılaştırılması.....	64
Tablo 26.	6 Yaşındaki çocuklarda D vitamini değerleri (ng/ml) ve çürük karşılaştırılması.....	65
Tablo 27.	Çürüksüz çocuklarda D vitamini değerleri ve diğer biyokimyasal verilerin karşılaştırılması.....	66
Tablo 28.	Çürüklü çocuklarda D vitamini değerleri ve diğer biyokimyasal verilerin karşılaştırılması.....	67
Tablo 29.	Çürüksüz ve çürüklü çocuklarda 3. ekzonda bulunan sonuçlar.....	69
Tablo 30.	Çürüksüz ve çürüklü çocuklarda 10. ekzonda bulunan sonuçlar.....	71
Tablo 31.	Çürüksüz ve çürüklü çocukta 9. intronda bulunan sonuçlar.....	73

Grafikler Dizini

Grafik 1.	Çalışmaya katılan çocukların yaşlara göre dağılımı.....	44
------------------	---	----



Resimler Dizini

Resim 1.	Çocuklardan venöz kan örneği alınması.....	19
Resim 2.	Kan örneklerinin alındığı tüpler.....	20
Resim 3.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Laboratuvar Tetkik Sonuç Raporu Örneği.....	27
Resim 4.	Genlerin çoğaltılmasında kullanılan PCR cihazı, ProFlex™ 3 x 32-well PCR System (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, Amerika).....	32
Resim 5.	DNA fragmanlarının dizilenmesi için kullanılan kapiller elektroforez cihazı (ABI 3500, Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, Amerika).....	42



Şekiller Dizini

Şekil 1.	3. ekzonda heterozigot ve homozigot FokI polimorfizmleri ve polimorfizm taşımayan örneklerin görüntüsü.....	70
Şekil 2.	10. ekzonda heterozigot ve homozigot TaqI polimorfizmleri ve polimorfizm taşımayan örneklerin görüntüsü.....	72
Şekil 3.	9. intronda heterozigot ve homozigot ApaI polimorfizmleri görüntüsü.....	74



Kısaltma Listesi

- 25(OH)D:** Kalsidiol, 25-hidroksivitamin D
- 1,25(OH)₂D:** Kalsitriol, 1,25-dihidroksivitamin D
- VDR:** D vitamini reseptörü (vitamin D receptor)
- CPI:** Toplum periodontal indeksi (community periodontal index)
- WHO:** Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
- D vitamini:** Kalsiferol
- D₃ vitamini:** Kolekalsiferol
- D₂ vitamini:** Ergokalsiferol
- 7-DHC:** 7-dehidrokolesterolden, provitamin D₃
- FDA:** Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
- Ca⁺²:** Kalsiyum
- P⁻³:** Fosfor
- PTH:** Paratiroid hormon
- UVB:** Ultraviyole B
- ng/ml:** Nanogram/mililitre
- nmol/l:** Nanomol/Litre
- pg/ml:** pikogram/mililitre
- DBP:** D vitamini bağlayıcı proteini
- DNA:** Deoksiribonükleik asit
- mRNA:** Mesajcı ribonükleik asit
- SNP:** Tek nükleotid polimorfizmi (single nucleotide polymorphism)
- VNTR:** Değişen sayıda DNA dizi tekrarı (variable number tandem repeat)
- VDRE:** D vitamini cevap elemanı (vitamin D response element)
- RXR:** Retinoid X reseptörü (retinoid X receptor)
- ALP:** Alkalen Fosfotaz
- PCR:** Polimeraz Zincir Reaksiyonu (polymerase chain reaction)
- dNTP:** Deoksiribonükleotid trifosfat (deoxyribonucleotide triphosphate)
- HGB:** Hemoglobin
- CBC:** Tam kan sayımı, hemogram (complete blood count)
- %CV:** Yüzde varyasyon katsayısı (percent coefficient of variation)
- µL:** Mikro litre
- °C:** Derece Celsius (degrees Celsius)

EDTA: Etilendiamin tetraasetik asit (ethylene diamine tetra acetic acid)

NM-BAPTA: 5-nitro-5'-methyl-BAPTA

mg/dL: Miligram/desilitre

nm: Nanometre

UV: Ultraviyole

U/L: Ünite/litre (units per litre)

RBC: Eritrosit

WBC: Lökosit

Plt: Trombosit

ml/kg: Mililitre/kilogram

pmol/μL: Pikomol/mikrolitre

IU: Uluslararası birim (international unit)

BMI: Vücut kitle indeksi (body mass index)

AMP: Anti-mikrobiyal peptit

M.tuberculosis: Mycobacterium tuberculosis

BMD: Kemik mineral yoğunluğu (Bone mineral density)

LD: Bağlantı eşitsizliği (linkage disequilibrium)

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction)

rpm: Dakikadaki devir sayısı (revolutions per minute)

μM: Mikro molar

ng: Nanogram

1. Giriş

Ağız ve diş sağlığı, her bireyin genel sağlığını, yaşam kalitesini ve konforunu etkileyen toplumsal açıdan önemli bir halk sağlığı konusudur. Diş çürükleri, ağız ve diş sağlığını etkileyen temel problemlerden biridir (Ahmed, Ahmed ve Maktoof, 2020).

Diş çürükleri mikrobiyolojik, immünolojik, çevresel, davranışsal ve genetik bir çok etkenin bir araya gelmesi ile oluşan multifaktöriyel etiyojiye sahip yaygın, kronik ve enfeksiyöz bir hastalıktır (Cavallari ve diğerleri, 2019; Parthasarathy, Priya ve Gayathri, 2016).

D vitamini, endokrin, otokrin ve parakrin aktivitelere sahip bir prohormondur ve kalsiyum-fosfat metabolizmasının düzenlenmesi, bu minerallerin besinlerden emilimleri ve mineralize dokularda birikimleri üzerinde etkilidir (Gyll ve diğerleri, 2018; Wójcik ve diğerleri, 2018). D vitamininin immün sistem, bilişsel işlev, kan basıncının korunması, kardiyometabolik durumlar, yaşlanma gibi birçok sistemik durum ile ilişkisi gösterilmiştir (Gyll ve diğerleri, 2018).

D vitamini, özellikle çocukluk ve ergenlik gibi hızlı büyüme dönemlerinde uygun kemik mineralizasyonunu sağlamak için kalsiyum (Ca^{+2}) ve fosfor (P^{-3}) homeostazının korunmasında önemli bir rol oynamaktadır (Wójcik ve diğerleri, 2018). Çocuklar ve ergenlerdeki immün sistem, yetersiz D vitamini seviyesinin klinik etkilerine karşı özellikle savunmasızdır (Gyll ve diğerleri, 2018). D vitamininin ağız sağlığı ve genel sağlık, vücudun büyüme ve gelişmesi, ailelerin ve toplulukların yaşam kalitesi üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir (Phantumvanit ve diğerleri, 2018).

D vitamini, Ca^{+2} , P^{-3} ve ALP arasındaki dengenin sağlanması ile hem kemik döngüsünün, hem de Ca^{+2} - P^{-3} homeostazının korunmasında belirleyicidir (Atapattu, Shaw ve Högl, 2013; Erdur, Kafes, Özbek ve Genel, 2017; Sharma, Pal ve Prasad, 2014). Serum ALP, Ca^{+2} ve P^{-3} değerlerinin ölçümü rutin laboratuvar ölçümleri içerisinde sıklıkla incelenmektedir (Atapattu ve diğerleri, 2013). Bunların dışında oksijeni bağlayarak, kanda taşınmasından görevli olan hemoglobinin konsantrasyonu da sıklıkla incelenen biyokimyasal parametreler arasındadır (Jha ve diğerleri, 2021).

25-Hidroksivitamin D (kalsidiol, 25(OH)D), hem endojen hem de eksojen kaynaklı D vitaminini göstermesi nedeniyle dolaşımdaki birincil ölçülebilir D vitamini formudur (Schroth, Rabbani, Loewen ve Moffatt, 2016). Yarılanma ömrünün yaklaşık üç hafta olması ve plazma konsantrasyonunun D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol, 1,25(OH)₂D)'ye göre oldukça yüksek miktarda ölçülebilmesi nedeniyle, serum 25(OH)D düzeylerinin ölçümü, D vitamini eksikliğini belirlemede kullanılan temel yöntemdir (Holick, 2007; Lopez, Kerlan ve Desailoud, 2021).

D vitamini hücre içindeki biyolojik fonksiyonlarını, hücre içi reseptörüne bağlanarak gerçekleştirmektedir. D vitamini reseptörü (vitamin D receptor, *VDR*) genini etkileyen genetik değişiklikler ve protein aktivasyonundaki değişikliklere bağlı olarak, Ca⁺² metabolizması, hücre çoğalması ve bağışıklık sistemi üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır (Cogulu ve diğerleri, 2016; Taymans ve diğerleri, 1999).

D vitamini eksikliği olan bireylerde diş mineralizasyonunun bozulmasının daha yaygın olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olmakla birlikte sonuçlar çelişkilidir. Bu çalışmalarda D vitamini takviyesi ile serum 25(OH)D düzeyinin yüksekliğine bağlı olarak çürük riskinde azalma olabileceği de araştırmalarda gösterilmiştir (Chhonkar ve Arya, 2018; Gyll ve diğerleri, 2018; Kim, Lee, Ju, Na ve Oh, 2018; Singleton ve diğerleri, 2019; Wójcik ve diğerleri, 2019).

D vitaminin, genel sağlığa etkileri ile ilgili girişimler ülkemizde de güncelliğini korumakla birlikte, yapılan güncel literatür taramasında diş çürükleri ve D vitamini ilişkisi hakkında yeterli sayıda araştırma bulunamamıştır. Diş çürüğünün önlenmesi ile ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Temel ağız ve diş sağlığı göstergeleri kullanılarak, toplum ağız ve diş sağlığının durumunun belirlenmesi, korunması ve geliştirilmesi, yapılan bilimsel çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılabilmesi, sonuçların birbirini desteklemesi ve çeşitli yeni yaklaşımların ve programların geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçlarla dünya çapında yapılan ağız ve diş sağlığı ile ilgili çalışmalarda sıklıkla kullanılan göstergelerden biri DMFT/dmft indeksleridir (World Health Organization, [WHO], 1997).

Bu çalışmanın amacı günümüzde hala önemli bir halk sağlığı problemi olan diş rkleri ile 25(OH)D düzeyi ve *VDR* geni varyantları arasındaki ilişkiyi araştırmak ve D vitamininin diş rğne karşı potansiyel bir ajan olarak kullanılıp kullanılamayacağını göstermektir.

Araştırmanın hipotezleri;

1. 25(OH)D seviyesi düşük seviyede olan çocuklarda diş rğ oranı, 25(OH)D seviyesi yüksek olan çocuklardan daha yüksektir.
2. *VDR* gen varyantları ile diş rğ arasında anlamlı bir ilişki vardır.



2. Genel Bilgiler

2.1. Diş Çürüğü Etiyolojisi ve Patogenezi

Diş çürükleri, tüm yaş gruplarından ve toplumun her kesiminden insanı etkileyen, dünya çapında görülen en yaygın ağız hastalıklarından biridir (Protyusha ve Sundharam, 2021; Selwitz, Ismail ve Pitts, 2007).

Diş çürüklerinin oluşumu ve ilerlemesi multifaktöriyel nedenlere dayalı olduğu için korunma yolları araştırılırken, temel bilimler (biyofizik, proteomik, biyokimya, nano-teknoloji, vb.) ile multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir (Fejerskov, 2004).

Diş çürüğü oluşumunda biyofilmde bulunan bakteriler rol oynamaktadır. Biyofilmde bulunan, *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus mutans* ve *Lactobacillus* gibi endojen bakteriler, karbonhidrat metabolizmasında fermentasyon ürünü olarak zayıf organik asitler üretmektedir. Bu asitler, lokal pH değerini, kritik değerin (5,5) altına düşürerek, diş dokularının demineralizasyonuna neden olmaktadır (Fejerskov, 2004; Selwitz ve diğerleri, 2007; Napimoga, Höfling, Klein, Kamiya ve Gonçalves, 2005).

2.2. Temel Ağız ve Diş Sağlığı Göstergeleri

Toplum ağız ve diş sağlığının belirlenmesi ve geliştirilmesi için yapılan çalışmaların ve programların başarılarının değerlendirilmesinde kullanılan temel ağız ve diş sağlığı göstergeleri, karşılaştırmaların uygun şekilde yapılabilmesini sağlamaktadır. Bu parametreler; çürük prevalansı, tedavi edilmemiş diş çürüğüne sahip kişilerin oranı, ortalama mevcut diş sayısı, ortalama çürüklü ve eksik diş sayısı, DMFT/dmft indeksleri, dişsizlik oranı, dental florozis varlığı ve toplum periodontal indeks (community periodontal index-CPI) şeklinde sıralanabilir (WHO, 1997).

2.3. DMFT/dmft İndeksleri

1937 yılında Klein, Palmer ve Knutson tarafından oluşturulan DMFT/dmft indeksleri yaygın olarak kullanılan, Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) tarafından önerilmekte olan, toplum temelli çürük indeksleri olarak geçerliliğini sürdürmektedir (Castro, Vianna ve Mendes, 2018; Kale, Kakodkar, Shetiya ve Abdulkader, 2020; Klein, Palmer ve Knutson, 1938).

DMFT/DMFS daimi dişler için kullanılmakta olup, dmft/dmfs süt dişleri için kullanılan indekslerdir. Bu indekslere göre (Castro ve diğerleri, 2018; Klein ve diğerleri, 1938);

D: Kaviteasyonlu çürük daimi diş	d: Kaviteasyon görülen çürük süt diş
M: Çürük nedeni ile çekilmiş daimi diş	m: Çürük nedeni ile çekilmiş süt diş
F: Dolgulu daimi diş	f: Dolgulu süt diş
DMFT: Toplam çürük, kayıp, dolgulu daimi diş sayısı	dmft: Toplam çürük, kayıp, dolgulu süt diş sayısı
DMFS: Toplam çürük, kayıp, dolgulu daimi diş yüzeyi sayısı	dmfs: Toplam çürük, kayıp, dolgulu süt diş yüzeyi sayısını gösterir

DMFT/dmft indeksleri; basit, pratikte kolay uygulanabilir ve istatistiksel analizlere olanak vermesi gibi avantajlara sahip olduğundan çalışmalarda en çok tercih edilen çürük indeksleridir (Castro ve diğerleri, 2018).

2.4. D Vitamini

Vitaminler, enerji elde etme, büyüme ve hücre bakımı için protein, yağ ve karbonhidrat kullanan tüm metabolik reaksiyonlarda işlev gören katalizörlerdir. Bazı vitaminler doğal yollarla az miktarda alınabildiği için genellikle gıda takviyeleri yoluyla alınmaları gerekebilir (Dickinson ve Mackay, 2014). A, C, D, E ve K gibi yağda eriyen vitaminler karaciğer ve yağ dokularında rezerv olarak depolanabilirken, suda eriyen B ve C vitaminleri kullanıldıktan sonra depolanmadan vücuttan atılmaktadırlar (Cagetti ve diğerleri, 2020).

İlk olarak 20. yüzyılın başlarında yağda çözünen bir vitamin olarak tanımlanan D vitamini (Gil, Plaza-Diaz ve Mesa, 2018; Mellanby ve Pattison, 1928), günümüzde doku tarafından üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokuları etkilemesi ve bu etkinin besleme mekanizmalar aracılığıyla düzenlenmesi sebebiyle vitaminlerden ayrılarak steroid yapılı hormon veya hormon öncüsü (prohormon) olarak adlandırılan bir sterol olarak tanımlanmaktadır (Carlberg, 2017; Gil ve diğerleri, 2018; Institute of Medicine of The National Academies, 2011; Staud, 2005). D vitamini diğer vitaminlerden farklı olarak güneş ışığının etkisiyle insan vücudu tarafından

sentezlenebilmektedir. Kalsiferol olarak da bilinen D vitamini, bir grup yağda çözünen sekosterol içerir. D vitamininin, kolekalsiferol (D₃ vitamini) ve ergokalsiferol (D₂ vitamini) olarak adlandırılan iki ana formu bulunmaktadır. D₂ vitamini bitkisel kökenlidir ve laboratuvar ortamında üretilerek gıdalara eklenebilir. D₃ vitamini ise insan derisinde 7-dehidrokolesterolden (provitamin D₃, 7-DHC) sentezlenir, ayrıca hayvansal gıdalar aracılığıyla alınabilir ve üretilir (Gil ve diğerleri, 2018; Lopez ve diğerleri, 2021; Institute of Medicine of The National Academies, 2011). D vitamini, aktif hale gelmeden önce karaciğerde ve böbrekte iki hidroksilasyon işlemi geçirir (Gil ve diğerleri, 2018; Lopez ve diğerleri, 2021; Watson, 2013). İnsan katabolizması ile yeterli üretilmeyebileceği için bu molekülün diyet yoluyla alınması gerekebilir ve bu da vitamin olarak adlandırılmasına neden olmaktadır (Carlberg, 2017).

Hemen hemen her dokuda *VDR*'nin bulunması ve genom boyunca yüzlerce geni kontrol eden binlerce *VDR* bağlama bölgesinin keşfedilmesiyle, D vitaminine ve bunun çoklu biyolojik süreçler üzerindeki etkisine olan ilgi, günümüzde hızla artmaktadır (Bikle, 2014). D vitamini, kemik dokusu ve dişlerin metabolik süreçlerinde yer almaktadır. Sindirim sisteminden Ca⁺² ve P⁻³ emilimini uyararak böbreklerde aşırı salgılanmasını önler, burada paratiroid hormonu (PTH) gibi Ca⁺² ve P⁻³'un yeniden emilimini uyarır ve hipokalsemi sırasında osteoklast farklılaşmasını stimüle ederek kemik dokudan salınmasını kolaylaştırır. Böylece kemik ve diş mineralizasyonunu sağlayan serumdaki uygun Ca⁺² konsantrasyonu korunmuş olur (Ślebioda, Szponar ve Dorocka-Bobkowska, 2016).

2.2.1. D Vitamini Kaynakları

D vitamini, yağda çözünen bir vitamin olduğu için, somon, uskumru ve ringa balığı gibi yağlı balıklarda bulunmaktadır. Etinde az yağ bulunan balıklar, yağlarını karaciğerlerinde toplarlar. Bu nedenle morina karaciğeri yağı ve diğer yağsız balıklardan elde edilen karaciğer yağları iyi birer D vitamini kaynağıdır. Maya ve mantarlar, güneş ışığına veya ultraviyole B (UVB) ışınlarına maruz kaldıklarında büyük miktarda D₂ vitamini üretirler. Yumurta sarısı da doğal D vitamini kaynaklarından (Holick, 2007; Holick ve diğerleri, 2011; Jeon ve Shin, 2018). Çocuklar ve yetişkinlerde başlıca D vitamini kaynağı ise, doğal olarak güneş ışığına

maruz kalmaktır (Brot ve diğerleri, 2001; Holick, 2007; Holick ve diğerleri, 2011; Hollis, 2005; Maeda, Kunii, Hayashi ve Lazaretti-Castro, 2007; Moan, Porojnicu, Dahlback ve Setlow, 2008). 1920'lerde D vitamininin antirakitik vitamin olarak kabul edilmesi sonrası (Steenbock ve Black, 1924) çeşitli ülkelerde bazı besinlere D vitamini ilave edilmesi gündeme gelmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2016; Steenbock ve Black, 1924). Amerika Birleşik Devletleri'nde, sütlere D vitamini ilave edilmesi zorunludur (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2016; FDA, 2016). Kanada'da da ise süt ve margarinin D vitamini ile takviye edilmesi zorunludur (Byrdwell ve diğerleri, 2008; Institute of Medicine of The National Academies, 2011; T. C. Sağlık Bakanlığı, 2016). Birçok Avrupa ülkesi de süte, tahıllara, ekmeklere ve margarine D vitamini eklemektedir (Holick, 2007). D vitamini kolostrumda hiç bulunmazken, olgun anne sütünde çok az miktarda bulunmaktadır. Bu nedenle sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde D vitamini takviyesi önemlidir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2016).

2.2.2. D Vitamini Eksikliği ve Nedenleri

Dünya çapında 1 milyar civarında insanda D vitamini yetersizliği ya da eksikliği olduğu tahmin edilmekte ve D vitamini eksikliği küresel bir salgın olarak nitelendirilmektedir (Amrein ve diğerleri, 2020; Holick, 2006). D vitamini eksikliği özellikle, güneşten daha az yararlanabilen kuzey ülkelerinde sıklıkla görülmekte, bahar ve kış aylarında ise şiddeti artmaktadır (Pearce ve Cheetham, 2010; Wacker ve Holiack, 2013). Çocuklar ve genç yetişkinler potansiyel olarak D vitamini eksikliği için yüksek risk altındadır (Holick, 2007). Türkiye'de besinlere D vitamini takviyesi konusunda yasal bir düzenleme olmadığı için, D vitamini, Türkiye genelinde, her yaş grubunda, tüketim açığı en yüksek olan besin ögesi olarak bildirilmektedir (T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2016).

Güneş ışığına maruz kalmaya yönelik davranış ve alışkanlıklar, obezite, cilt pigmentasyonu ve ten rengi, yaş ve cinsiyet, mevsim, enlem, güneş kremi kullanımı ve maruz kalan cilt yüzeyi miktarı, kandaki D vitamini durumunu etkilemektedir (Botelho, Machado, Proença, Delgado ve Mendes, 2020; Hintzpeter, Scheidt-Nave, Müller, Schenk ve Mensink, 2008; Institute of Medicine, 2011; Spiro ve Buttriss, 2014; Wacker ve Holiack, 2013). D vitamini eksikliğinin ana nedeninin güneş ışığına

yetersiz maruz kalmak olduğu rapor edilmiştir (Holick ve Chen, 2008; Moan ve diğçerleri, 2008).

2.2.3. Laboratuvar Bulguları ve Serum D Vitamini Seviyesi Ölçüm Yöntemleri

25(OH)D'nin yarılanma ömrü üç hafta civarındadır ve serumda yaklaşık 0-50 ng/mL bulunmaktadır. D vitaminin biyolojik olarak aktif olan formu 1,25(OH)₂D olup, serumda yaklaşık 16-65 pg/mL (pikogram/mililitre) düzeyinde bulunmaktadır. Biyolojik olarak aktif form olan 1,25(OH)₂D ölçümü, D vitamini düzeyinin değerlendirilmesinde ideal ölçüm yöntemi değildir. Çünkü 1,25(OH)₂D'nin yarılanma ömrü yaklaşık 3-6 saat kadar kısa ve dolaşımdaki düzeyi 25(OH)D'ye göre yaklaşık bin kat daha düşüktür (DeLuca, 2004). Bu nedenle serumdaki 25(OH)D konsantrasyonu seviyesinin ölçümü, D vitamini eksikliğini belirlemenin en iyi yöntemidir (Holick, 2007; Lopez ve diğçerleri, 2021). Tahlil yöntemlerinde altın standart olarak tandem kütle spektrometrisi yöntemi kabul görmektedir. Serum 1,25(OH)₂D vitamini, PTH seviyesi veya kemik döngüsü belirteçleri gibi testlerde, D vitamini seviyesinin belirlenmesi için kullanılabilir ancak rutin olarak önerilmez. Serum Ca seviyesi de, ciddi D vitamini eksikliği veya D vitamini toksisitesinin muhtemel olduğu durumlarda önem arz etmektedir (Aspray ve diğçerleri, 2014).

Yeterli serum 25(OH)D düzeyi konusunda evrensel bir fikir birliği olmamakla beraber çoğu araştırma, serum D vitamini düzeyinin 30 ng/mL (nanogram/mililitre) (75 nmol/L, nanomol/litre) olmasını optimal seviye, 20-30 ng/mL (50-75 nmol/L) arasını yetersizlik veya suboptimal seviye olarak kabul etmektedir. Serum D vitamini düzeyinin 20 ng/mL'den (50 nmol/L) daha az seviyede olmasını ise eksiklik olarak tanımlamaktadır (Aspray ve diğçerleri, 2014; Heaney ve Holick, 2011; Holick, 2006; Jha ve diğçerleri, 2021; Pludowski ve diğçerleri, 2018; Rusinska ve diğçerleri, 2018; Spiro ve Buttriss, 2014; Watson, 2013).

Serum ALP, P⁻³, Ca⁺², hemoglobin (HGB) değçerleri, genel sağlığı etkileyen ve sıklıkla ölçülen temel biyokimyasal parametreler arasındadır (Atapattu ve diğçerleri, 2013; Sharma ve diğçerleri, 2014).

2.2.4. D Vitamininin Dişler ve Oral Dokular Üzerindeki Etkileri

Diş oluşumu ve gelişimi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmekte olup (Ulucan, Akyüz, Özbay, Pekiner ve İlter Güney, 2013), diş dokularının mineralizasyonunu etkileyen çevresel faktörlerden biri Ca^{+2} ve P^{-3} seviyesini koruyan D vitamini (Zhang, Beck, Rahemtulla ve Thomas, 2009). D vitamini ligand bağımlı reseptörü *VDR* aracılığıyla kemik ve dentin gelişimi gibi çeşitli biyolojik süreçleri düzenlemektedir (Haussler ve diğerleri, 1998).

Ca^{+2} ve P^{-3} homeostazı, alveol kemiği ve dişler gibi sert dokuların oluşumu, kireçlenmesi, mineralizasyonu ve sağlığı için gereklidir (Botelho, Machado, Proença, Delgado ve Mendes, 2020; Haworth ve diğerleri, 2021; Schroth ve diğerleri, 2013; Singleton ve diğerleri, 2019; Ślebioda, Szponar ve Dorocka-Bobkowska, 2016). D vitamini eksikliği kemik yoğunluğunun azalmasına, osteoporoza ve bunun sonucunda periodontal hastalığın ilerlemesine yol açabilmektedir. Bu vitaminin plazmada yeterli seviyede olması immünomodülatör, antiinflamatuvar ve antiproliferatif ajan olarak görev yapması nedeniyle gingivitis ve periodontitis riskini azaltabilir (Cagetti ve diğerleri, 2020). Gelişim evrelerinde, sert diş dokuları, beslenmeden ve dolaylı olarak vitamin eksikliğinden etkilenmektedir. Yapılan bazı araştırmalarda çocuklarda süt dişlenme döneminde malnütrisyon ve mine hipoplazisi ile çürük arasında pozitif bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (Cagetti ve diğerleri, 2020; Taylor, 1939; Hujoel ve Lingström, 2017; Jha ve diğerleri, 2021; Silva, Mendes, da Conceição Manso, Gavinha ve Melo, 2020). D vitamininin, odontoblastlarda dentin oluşumu ve ameloblastlarda mine oluşumu üzerinde, *VDR* sinyali yoluyla genomik etkileri indüklediği düşünülmektedir. D vitamini, odontoblast farklılaşmasına ve matriks kalsifikasyonuna katkı sağlayarak, mine ve dentin oluşumuna yardımcı olmaktadır (Haworth ve diğerleri, 2021; Hu ve diğerleri, 2015; Hujoel, 2013; Schroth ve diğerleri, 2013). D vitamini diş gelişiminde de rol oynadığı için, D vitamini metabolizmasının bozulması ve eksikliği, mine ve dentinde defektlere neden olarak dişleri çürüklere karşı daha savunmasız yapmaktadır (Cockburn ve diğerleri, 1980; Kim ve diğerleri, 2018).

Diş oluşumu sırasında, bireyde D vitamini eksikliği olmasının dişin sert dokularının demineralizasyona daha duyarlı olmasına neden olduğu düşünülmektedir (Haworth ve diğerleri, 2021). D vitamini, diş biyofilmindeki fırsatçı gram pozitif ve negatif

bakterilere karşı etkili proteinler olan katelisidinler gibi antimikrobiyal peptitlerin üretimini uyarır (Youssef ve diğerleri, 2011). Bu kalsiyotropik hormon, *VDR*'ne bağlandıktan sonra, Ca^{+2} metabolizmasının düzenlenmesinde, dişler ve kemikler üzerindeki Ca^{+2} birikiminin artmasında önemli bir rol oynar ve bu yapıları daha mineralize hale getirerek yıkıma karşı direnç sağlamaktadır (Hu ve diğerleri, 2015; Jha ve diğerleri, 2021). Şiddetli D vitamini eksikliği ile süt ve daimi dişlerde silik bir lamina dura oluşumu dentinin yetersiz kalsifikasyonu, diş sürmesinin gecikmesi, diş aşınması ve spontan periapikal apselerin oluşmasına neden olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmektedir (Goodman, Gelbier, Bennett ve Winter, 1998; Hillmann ve Geurtsen, 1996). Ayrıca yetersiz D vitamini düzeylerinin, tükürük bezlerinde atrofiye neden olduğu ve tükürük salgısının bu nedenle bozulduğu ve bunun sonucunda da çürük riskinin arttığı bildirilmiştir (Scardina ve Messina, 2012).

2.3. Temel Genetik Kavramları

Kalıtımın temel birimi ve deoksiribonükleik asitin (DNA) belli bir kısmını oluşturan nükleotid dizisi gen olarak tanımlanmaktadır. Bir nükleotidin şeker halkasındaki karbon atomları 1 üssü, 2 üssü, 3 üssü, 4 üssü, 5 üssü (1', 2', 3', 4', 5') olarak adlandırılmaktadır. Zincirin bir ucundaki şeker halkası grubunun serbest bir 3', öbür ucundaki şeker halkası grubunun ise serbest bir 5' hidroksil grubu vardır. Bu iki uç, sırasıyla 3' ve 5' uçları olarak adlandırılmaktadır. Polipeptidleri şifreleyen genler, gen kontrol ve yapısal gen bölgelerinden oluşmaktadır. Gen kontrol bölgesi sessizleştirici (silencer), kuvvetlendirici (enhancer), başlatıcı (promotör) ve diğer özgün dizilimlerden oluşmaktadır. Kromozomların kısa kolu "p" ve uzun kolu "q" işaretiyle gösterilmektedir. Genlerin çoğu, mesajcı ribonükleik asitle (mRNA) birlikte aktarılan kodlayıcı ekzonlar ve ekzonlar arası kodlayıcı olmayan intronlardan oluşmaktadır. Lokus, genin kromozom üzerindeki yeridir. Belirli bir lokus üzerinde bulunan DNA dizisinin herhangi bir varyantına ise allel denmektedir. Her genin biri babadan biri anneden taşınan 2 alleli bulunmaktadır. Kromozomları çeşitli lokuslardaki bazı genlerin alelleri ile aynı olan diploit ve poliploid hücreler homozigot olarak isimlendirilirken, farklı allellere sahip hücreler ise heterozigot olarak tanımlanmaktadır (Ekmekçi, 2021).

2.3.1 Mutasyon ve Polimorfizm

Mutasyon, gen ya da kromozom dizisinde meydana gelen kalıcı olan ve kalıtılabilir sonuçlara yol açan sayısal ya da yapısal değişikliklerdir. Gen mutasyonları; baz değişikliği (nokta mutasyonu), bir veya daha fazla bazın delesyonu (kopma mutasyonu), bir veya daha çok bazın insersiyonu (araya girme mutasyonu) veya baz diziliminde ardışık tekrar sayısında değişiklik şeklinde olabilmektedir (Bozkaya, 2009).

Genomdaki DNA dizilerinin bir kısmı yaşam için çok önemli olduklarından sürekli korunmaktadır, bir kısım DNA'da ise kısıtlı değişiklikler olmaktadır, bu tip değişikliklerin olduğu DNA'ya polimorfik, o kısımdaki DNA dizisine ise polimorfizm denmektedir (Bozkaya, 2009). Polimorfizm gen fonksiyonunda değişime neden olmaksızın gerçekleşir, popülasyonda %1'den daha sık rastlanılan varyasyondur. Mutasyon ise %1'den daha az sıklıkta rastlanan varyasyondur. Polimorfizmler tek nükleotid polimorfizmi (Single nucleotide polymorphism, SNP) ve değişen sayıda DNA dizi tekrarı (Variable number tandem repeat, VNTR) şeklinde sınıflandırılabilir. İnsan genomunda en sık rastlanan polimorfizmler SNP'lerdir. SNP'ler; inversiyon (diziye baz katılması), delesyon (diziden baz eksilmesi) ve substitüsyon (bazlar arası yer değişikliği) şeklinde olabilmektedir. SNP'ler genom üzerinde yaklaşık olarak her 100-200 bazda bir tane olacak sıklıkta bulunmaktadır. İnsan genomunun yüksek çeşitliliğinin doğal etkeni olan SNP, bazı hastalıklara yatkınlığı ve fizyolojik fonksiyonları düzenleyerek veya bozarak etkilerini gösterebilmektedir (Ferrari ve Rizzoli, 2005; Gennari ve diğerleri, 2002; Miyamoto, 1997; Wooding ve diğerleri, 2002). Polimorfizmler sıklıkla hastalığa neden olmazken, mutasyonlar ise genellikle hastalığa neden olmaktadır. Polimorfizmler, bir hastalığa ya da bulguya neden olabilmek için sıklıkla diğer polimorfizm ya da çevresel koşullara bağlıdır. Mutasyon ve polimorfizm arasında keskin bir sınır bulunmamaktadır (Bozkaya, 2009).

2.3.2. *VDR* Geni

VDR (OMIM 601769), 1,25(OH)₂D₃'yi spesifik olarak bağlayan ve etkilerine aracılık eden bir hücre içi hormon reseptörüdür (Baker ve diğerleri, 1988). 1,25(OH)₂D₃'nin

kan dolaşımındaki seviyeleri *VDR* tarafından sıkı bir şekilde izlenmektedir. D vitamininin ve Ca^{+2} homeostazının genomik kontrolü de *VDR* aracılığıyla dñzenlenmektedir (Hujoel, 2013; Pilz ve diğerleri, 2019; Schroth ve diğerleri, 2013).

VDR, steroid/tiroid hormonu nñkleer reseptör sñper ailesinin bir üyesidir. *VDR* geni, 12'nci kromozomun uzun kolu, 12q12-q14 (12q13.11) üzerinde bulunmakta ve oldukça polimorfiktir (Dayangaç, Özaydın, Gerçekler, Coşkun ve Yurter, 2002; Ye, Reis ve Velho, 2000).

1,25(OH)₂D'ye bağımlı gen transkripsiyonu, *VDR* ve hedef genin promotör bölgesindeki özel D vitamini cevap elementine (Vitamin D Response Element, VDRE) bağlıdır (Ferrari, Bonjour ve Rizzoli, 1998; Issa, Leong ve Eisman, 1998; Kitagawa, Kitagawa, Kawase, Nagaya ve Tokudome, 1998). Kemik ve Ca^{+2} -P⁻³ metabolizmasını kontrol etmekte olan D vitamini hormonunun etki mekanizmasının dñzenlemesinde görev alan *VDR*, bu görevini farklı genlerin transkripsiyonunu kontrol ederek gerçekleştirmektedir. *VDR* geni transkripsiyonunda, dolaşımda aktif olan D vitamini hücre duvarı ve sitoplazmayı geçerek nñkleusa ulaşır ve *VDR* 'ne bağlanır. Daha sonra bu kompleks retinoid X reseptörüne (retinoid X receptor, RXR) ve daha sonra DNA'da bulunan VDRE bölgesine bağlanmaktadır. Sonuç olarak 1,25(OH)₂D-*VDR*-RXR-VDRE etkileşimleri ile gende DNA transkripsiyonu gerçekleşmekte ve bu aktivite de koaktivatör ve koreseptörlerle kontrol edilmektedir (Al Mheid, Patel, Tangpricha ve Quyyumi, 2013; Ambrish ve Gladwin, 2021; Mizwicki ve Norman, 2009; Narvaez, Zinser ve Welsh, 2001; Szodoray ve diğerleri, 2008). Genellikle her gen için farklı bir VDRE görev almaktadır. *VDR*, D vitamininin aktif ve hormonal formu olan 1,25(OH)₂D'nin bağlanmasıyla, Ca^{+2} dengesini sağlayacak olan proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunu sağlamaktadır (Elaroussi, Prahll ve DeLuca, 1994; Ferrari ve diğerleri, 1998).

2.3.3. *VDR* Geni Varyasyonları

VDR geninin sık görñlen ve bazı sorunlara yol açaabilen, önemli polimorfizmleri bulunmaktadır. NM_000376.3 transkribine (NM referans dizisi) göre genin 3. ekzonunda FokI (rs2228570) polimorfizmi yer almaktadır. ApaI (rs17879735), BsmI (rs1544410), Cdx-2 (rs11568820) polimorfizmleri ekzon-intron bileşkesinde

(NM_000376.3) ve 10. ekzonda (NM_000376.3) TaqI (rs17880019) polimorfizmi yer almaktadır. Bu polimorfizimleri belirlemek için aynı isimlere sahip restriksiyon enzimleri kullanılmaktadır (Audí, García-Ramírez ve Carrascosa, 1999; Kocat, Sel ve Kasap, 2011; H. Zhou, Xu ve Gu, 2009). Bu polimorfizimler SNP tipi polimorfizimler arasındadır. Örneğin, TaqI polimorfizmi T→C değişimi ile ATT kodonunun ATC'ye dönüşmesine sebep olmaktadır. Bu polimorfizm fonksiyonel olmayan, sessiz bir polimorfizm olarak adlandırılmaktadır. FokI polimorfizmi ise fonksiyonel bir polimorfizmdir. Kesimin olduğu allelde (f alleli) transkripsiyon ilk ATG dizisinden başladığından normal transkrip, kesim yoksa (F alleli) transkripsiyon bir sonraki ATG dizisinden başladığı için transkrip daha kısa (fonksiyonel) olmaktadır (Audí ve diğerleri, 1999; Dayangaç ve diğerleri, 2002; Zmuda, Cauley ve Ferrell, 2000). *VDR* genindeki polimorfizmlerin neden olduğu reseptördeki varyasyonlar, hücrelerin D vitamini uyarısına karşı tepkisini değiştirebilmektedir (Souza ve diğerleri, 2007). Reseptörünün ekspresyonundaki veya işlevindeki küçük farklılıklar, diğer hedef genlerin düzenlenmesinde büyük farklılıklara neden olabilmektedir (Bouillon, 2015; Haussler ve diğerleri, 2013).

D vitamini metabolizmasında yer alan enzimlerdeki mutasyonlar, raşitizm gibi hastalıklara neden olmaktadır (Bikle ve Christakos, 2020). Bu hastalarda serum Ca^{+2} ve P^{-3} düzeyleri düşüktür. Dolaşımda PTH ve alkalen fosfataz (ALP) seviyeleri ise yüksektir. Yine bu hastalarda $1,25(OH)_2D$ seviyeleri oldukça yüksektir. Raşitizm görülen 100'den fazla hastada en az 49 farklı mutasyon tanımlanmıştır (Feldman ve Malloy, 2014; Malloy ve diğerleri, 2014).

2.3.4. Polimorfizimleri Tanımlama Teknikleri

Genetik çalışmalarda, DNA'daki veya proteinlerdeki belirteçler organizmalar arası genetik ve moleküler benzerlik veya farklılıkları ortaya çıkarabilmekte olup, en sık kullanılan belirteçler DNA'daki SNP'ler ve mikrosatellit değişiklikleridir (1-5 nükleotidlik basit dizi tekrarları). Kan, saç, deri ve spermiumdan DNA izole edildikten sonra, polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction, PCR) yolu ile çoğaltılıp, bazı restriksiyon endonükleaz enzimleri ile polimorfizimler belirlenmektedir. PCR, 1980'lerde Mullis tarafından geliştirilen, zincir reaksiyonlar ile özgün bir DNA bölgesinin milyonlarca kopyasının oluşmasını sağlayan bir

tekniktir. Nükleik asitlerin canlı organizma dışında uygun koşullar altında çoğaltılması esasına dayanmaktadır. PCR testi istenilen sayıda tekrarlanabilen döngülerden oluşmaktadır (Ekmekçi, 2021).

2.3.5. DNA Dizilim Analizi

Nükleik asit dizilimi ile gen ekzonundaki kodonların ve gen düzenleyici bölgelerin, mutasyonların ve polimorfizmlerin belirlenmesi sağlanmaktadır. Sıklıkla kullanılan dizilim analiz yöntemleri, Sanger'in enzimatik dizilim yöntemi ve Maxam Gilbert'in kimyasal yöntemidir. Yeni teknikler geliştirilmesine rağmen, Sanger yöntemi daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Ekmekçi, 2021). Bu teknikte bir DNA primeri, denatüre olmuş bir DNA kalıbı, deoksirübönükleotid trifosfat (deoxyribonucleotide triphosphate, dNTP) ve DNA polimeraz bir reaksiyon tüpünde hibridize edilmektedir (Thieman ve Palladino, 2013).

3. Gereç ve Yöntem

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma gözlemsel tip kesitsel bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlıklı Çocuk Polikliniği ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Dış Hekimliği Kliniğinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın veri toplama aşaması Aralık 2021-Mart 2022 arasında tamamlanmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Bu çalışmaya, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlıklı Çocuk Polikliniğine ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Dış Hekimliği Kliniğine tedavi ve kontrol amacıyla başvuran, 3-6 yaş arası, sistemik olarak sağlıklı, 64 çürüksüz ve 64 çürüklü, 128 çocuk dahil edilmiştir.

3.4. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan 26.08.2021 tarihli 21-8T/64 karar numarası ile etik kurul onayı (Ek-1) alınmıştır.

Çalışmaya katılan çocuklar ve ebeveynler bilgilendirilerek onayları alındıktan sonra, ebeveynler için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (Ek-2) imzalatılarak araştırmaya dahil edilmişlerdir. Ebeveynlere prosedürler ve olası risklerin yanı sıra, olası faydalar açıklanmıştır. Bu form ayrıca, araştırmayı açıklayan bilgileri, hastanın sahip oldu haklarıyla ilgili bilgileri ve hastanın hiçbir ücret ödemeyeceğine dair ek bilgileri içermektedir.

3.5. Hasta Seçim Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Çocukların 3-6 yaş aralığında olması
- Sistemik olarak bir hastalığının olmaması
- Çocuğun fiziksel engelinin bulunmaması
- Son 1 yıl içerisinde kan tahlili yaptırmamış olması

3.6. Araştırma tasarımı

Gözlemsel tip, kesitsel bir çalışma olan araştırmamızın çalışma süreci, biyokimyasal testler ve genetik testler olarak iki aşamadan oluşmuştur.

Çalışmamızın biyokimyasal ayağı için örneklem sayısı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı tarafından yapılan güç analizi sonucunda belirlenmiştir. Çürüğü olan ve olmayan 2 grup arasında 25(OH)D düzeylerinin bağımsız iki grup t-testi ile karşılaştırılması öngörülmüştür. İki grup arasında orta sınıf (medium class) etki büyüklüğündeki ($d=0.50$) bir farklılığı 0.05 tip 1 hata ve %80 güç düzeyinde anlamlı bulabilmek için her grupta 64 hasta olmasının yeterli olduğu hesaplanmıştır. Çalışmaya 64 çürüksüz ve 64 çürüklü çocuk olacak şekilde gruplandırmalar yapılarak sistemik olarak sağlıklı 3-6 yaş arası toplam 128 çocuk dahil edilmiştir.

Her iki gruptan on üçer, toplam 26 çocuğa genetik analiz yapılmıştır. Tüm D vitamini ölçümlerinin, kış aylarında yapılması sağlanarak standardizasyon sağlanmıştır.

3.7. Veri Toplama Yöntemleri ve Kullanılan Gereçler

3.7.1. Dental Muayene ve Anket Uygulaması

Hastaların ağız içi muayeneleri, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Diş Hekimliği Kliniğinde, aynı araştırmacı tarafından, ağız içi aynası ve muayene sondu kullanılarak diş hekimi koltuğunda, reflektör ışığı altında aynı araştırmacı tarafından yapılmıştır.

Muayene bulguları dmft indeksleri kullanılarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine uygun olarak olgu formuna kaydedilmiştir (WHO, 1997). Olgu formu Ek-3'te görülmektedir.

Çalışmaya dahil edilen ve ağız içi muayeneleri yapılmış olan tüm çocuklara ve ebeveynlerine oral hijyen eğitimi verilmiş, ailelere çocuklarının ağız-diş sağlığı durumları ile ilgili bilgi verilmiştir. Tedavi ihtiyacı olan hastalar, kliniğimize yönlendirilmiştir.

Tüm ebeveynlere, çocuklarının ağız ve diş sağlığını korumak amacıyla yaptıkları uygulamalar hakkındaki bilgi düzeyleri ile oral hijyen ve beslenme alışkanlıklarını ve D vitamini ile ilgili yaklaşımlarını ölçen anket soruları uygulanmıştır. Ankette sorulan sorular Ek-4'te verilmiştir.

3.7.2. Çalışmada Kullanılan Biyokimyasal Parametreler

Çalışma grubu ve kontrol grubundaki tüm çocuklardan biyokimyasal parametrelerin ölçümü için 3 tüp venöz kan örneği alınmıştır. Venöz kan örneğinin alımı görüntüsü Resim 1'de verilmiştir.

- Serum Ca^{+2} , P^{-3} ve ALP seviyelerinin ölçümü için kan örneği sarı kapaklı jelli tüp içerisine enjekte edilmiştir.
- Serum D vitamini seviyesinin ölçümü için kan örneği mor kapaklı etilendiamin tetraasetik asitli (ethylene diamine tetra acetic acid, EDTA) tüp içerisine enjekte edilmiştir.
- Tam kan sayımı (hemogram, complete blood count, CBC) testi için kan örneği, mor kapaklı EDTA'lı tüp içerisine enjekte edilmiştir. Tam kan sayımı sonucunda HGB değerleri kaydedilmiştir.

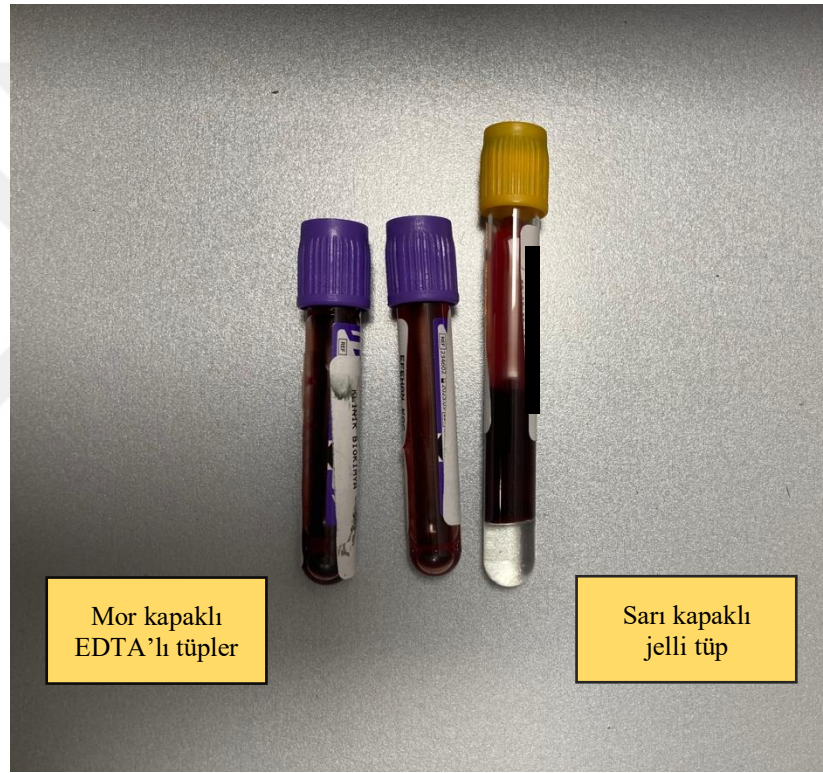
Kan örneklerinin alındığı tüpler Resim 2’de gösterilmiştir.

Kan örnekleri, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı tarafından analiz edilerek değerlendirilmiştir. Kan serum düzeyleri, kanların toplandığı gün değerlendirilerek çalışmaya dahil edilmiştir.





Resim 1. Çocuklardan venöz kan örneği alınması



Resim 2. Kan örneklerinin alındığı tüpler

3.7.2.1. Serum D Vitamini Düzeyi Ölçümü:

Tüm çocukların serum 25(OH)D düzeyleri, likit kromatografi/kütle spektrometri (liquid chromatography/mass spectrometry, LC/MS) yöntemi ile analiz edilerek değerlendirilmiştir. Analizler Agilent 6460 Triple Quadripole, LC/MS cihazında gerçekleştirilmiştir (Agilent Technologies Inc, Kaliforniya, Amerika).

Serum D vitamini ölçüm aralığı 1-250 ng/mL'dir.

Toplam (gün içi, günler arası) yüzde varyasyon katsayısı (percent coefficient of variation, %CV): <%10'dur.

Serum D vitamini düzeyi ölçüm aşamaları

Örnek hazırlığı öncesi ilk olarak, reaksiyon tüpü içerisine 50 mikrolitre (μ L) kalibratör ve 100 μ L internal standart çalışma solüsyonu eklenmiştir. Örnekler kısa süre vorteksenerek homojenize edilmişlerdir. Ardından 15 dk süre ile 2-8 derece Celsius (degrees Celsius, °C)'de bekletilmişlerdir. Son olarak 5 dk 14000 rpm'de (dakikadaki devir sayısı) de 5 dk santrifüj edilmiş ve cihaza yüklenmişlerdir.

Örnek hazırlığı:

Çocuklardan kan alınması sonrası, EDTA'lı tüpler 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Elde edilen plazma süpernatantından 50 μ L alınarak, 150 μ L internal standart çalışma solüsyonu ile karıştırılmıştır. Örnekler vorteksenerek homojenize edilmiş ve 2-8°C'de 15 dk bekletilip, 5 dk 14000 rpm de santrifüj edilerek örneklerin hazırlığı tamamlanmıştır.

Örneklerin cihaza yüklenmesi:

Örnek yükleme tabaklarına, 150 μ L örnek eklenerek, tabaklar cihaza yüklenmiştir. Çalışma süresi: 3 dk'dır.

25-Hidroksivitamin D konsantrasyonunun hesaplanması:

Yükleme sonrası 1-3 dk içerisinde örneklerin analizi yapılarak kalibrasyon grafikleri ve denklemleri oluşturulmuştur. 25(OH)D konsantrasyonu, pik noktalarının altında

kalan alanlar baz alınarak kalibrasyon eğrisine göre hesaplanmıştır. Konsantrasyonlar, bu denklemler kullanılarak cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak hesaplanmıştır.

Serum D vitamini konsantrasyonları iki ayrı referans aralığına göre kaydedilmiştir. Bu referans aralıkları Tablo 1 ve Tablo 2’de verilmiştir.



Tablo 1. Serum D vitamini konsantrasyonu için çalışmada kullanılan temel referans aralığı (Almoudi, Hussein, Abu Hassan ve Schroth, 2019; Gyll ve diğerleri, 2018; Krawiec ve Dominiak, 2021; Reed ve diğerleri, 2017; Schroth, Rabbani, Loewen ve Moffatt, 2016b; Seminario ve diğerleri, 2018; Silva ve diğerleri, 2021; van der Tas ve diğerleri, 2018);

	D vitamini düzeyi
Ciddi eksiklik	0-9 ng/mL
Eksiklik	10-19 ng/mL
Suboptimal düzey	20-29 ng/mL
Optimal düzey	30-49 ng/mL
Yükseklik	50 ng/mL ve üzeri

Tablo 2. Serum D vitamini konsantrasyonu için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi referans aralığı;

	D vitamini düzeyi
Belirgin eksiklik	10 ng/mL ve altı
Hafif–orta derecede eksiklik	10-19 ng/mL
İdeal düzey	20-50 ng/mL
Hiperkalsiüri için artmış risk düzeyi	51-80 ng/mL
Toksisite olasılığı	80 ng/mL ve üzeri

3.7.2.2. Serum Ca^{+2} Düzeyi Ölçümü:

Tüm çocukların kandaki serum Ca^{+2} düzeyleri fotometrik olarak ölçülmüştür.

Kullanılan ölçüm kiti Cobas Calcium Gen2'dir (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya).

Serum Ca^{+2} iyonları, alkali ortamda 5-nitro-5'-methyl-BAPTA (NM-BAPTA) ile kompleks oluşturur ve EDTA ile reaksiyona girer. Absorbans değişimi direkt olarak serum Ca^{+2} konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Serum Ca^{+2} düzeyi ölçüm aralığı 0.8-20.1 miligram/desilitre (mg/dL, 0,20-5,0 mmol/L)'dir.

Toplam (gün içi ve günler arası) %CV: 2 seviye kontrol serumunda %0,8'dir.

Yaş aralıklarına göre serum Ca^{+2} düzeyi referans aralığı Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Yaş aralıklarına göre serum Ca^{+2} düzeyi referans aralığı

0-10 günlük çocuklarda	7,6-10,4 mg/dL
11 gün-12 yaş arası çocuklarda	8,8-10,8 mg/dL
12 yaş üzeri çocuklarda	8,6-10,2 mg/dL

3.7.2.3. Serum P³ Düzeyi Ölçümü:

Tüm çocukların kandaki serum P³ düzeyleri amonyum fosfomolibdat kompleksi oluşturarak fosfatın amonyum molibdat ile reaksiyonuna dayalı olarak indirgemesiz reaksiyonla ölçülmüştür.

Kullanılan ölçüm kiti Cobas Inorganic Phosphorus Gen2'dir (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya).

Amonyum fosfomolibdat kompleksi 340 nanometre (nm) ultraviyole (UV) dalga boyunda fotometrik olarak ölçülmüştür.

Serum P³ düzeyi ölçüm aralığı 0,3-20 mg/dL (0,1-6,46 mmol/L)'dir.

Toplam (gün içi ve günler arası) %CV: 2 seviye kontrol serumunda %1,2'dir.

Serum P³ düzeyi referans aralığı 3,1-6 mg/dL'dir.

3.7.2.4. Serum ALP düzeyi ölçümü:

Tüm çocukların kandaki serum ALP düzeyleri, standart metodla kolorimetrik olarak ölçülmüştür.

Kullanılan ölçüm kiti Cobas Alkaline Phosphatase acc. to IFCC Gen2'dir (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya).

Magnezyum ve çinko iyonlarının varlığında, p-nitrofenil fosfat, fosfatazlar tarafından fosfat ve p-nitrofenole ayrılır. Salınan p-nitrofenol, absorbanstaki artışın ölçülmesiyle belirlenen katalitik ALP aktivitesi ile doğru orantılıdır.

Serum ALP düzeyi ölçüm aralığı: 5-1200 ünite/litre (units per litre, U/L)'dir.

Toplam (gün içi ve günler arası) %CV: 2 seviye kontrol serumunda %2,4'tür.

Serum ALP düzeyi referans aralığı 142-335 U/L'dir.

Çocukların kanlarında ölçülen Ca^{+2} , P^{-3} ve ALP parametreleri Roche, Cobas ® 8000 modüler analizörü cihazında (Roche Diagnostics, Basel, İsviçre) analiz edilmiştir.

3.7.2.5. Hemogram Testi:

Tüm çocukların kanlarındaki eritrosit (RBC), lökosit (WBC), trombositlerin (Plt) çok kanallı otomatik akım sitometrik sayımı Sysmex XN3100 (Sysmex Corporation, Norderstedt, Almanya) cihazlarında yapılmıştır. Akım sitometrisi sırasında hücrelerin seçilmesi ve ayrımı için impedans, radyo dalgası ve optik saçılma (scatter) yöntemleri kullanılmıştır.

Hemogram testleri ile elde edilen sonuçlardan serum HMG düzeyleri kaydedilmiştir.

Serum HGB düzeyi referans aralığı 11,0-14,0 gr/dL'dir.

Çalışmada çocuklara ait biyokimyasal veriler, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Laboratuvar Tetkik Sonuç Raporu kullanılarak kayıt altına alınmıştır (Resim 3).

24.01.2022 14:01



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
TIBBİ LABORATUVAR TETKİK SONUÇ RAPORU (TIBBİ BİYOKİMYA)
(Laboratuvar Ruhsat No: 424/01)



Hasta Adı Soyadı :
T.C.Kimlik No :
Doğum Tarihi, Cinsiyeti :
Protokol/Laboratuvar No :
Rapor Numarası :

Tetkiki İsteyen Doç.Dr. FEYZA KOÇ ÇOCUK SOSYAL PEDIATRİ POLK. EÜTF HASTANESİ	Numune Türü: Kan	Tetkik İstek Zamanı: 21.01.2022 11:56:00	Numune İlk Kabul Zamanı: 21.01.2022 13:22:21
		Numune Alın Zamanı: 21.01.2022 13:06:56	Uzman İlk Onay Zamanı: 21.01.2022 13:48:07

Tetkik Adı	Sonuç	Durum	Birim	Referans Aralığı /Karar Sınırı*	Açıklama
Alkalen Fosfataz	312		U/L	142 - 335	
Kalsiyum	9		mg/dL	8.6 - 10.2	
Fosfor	4.6		mg/dL	3.1 - 6	
25-hidroksi Vitamin D	17		ng/mL	<10 Belirgin eksiklik 10 - 19 Hafif - Orta derecede eksiklik 20 - 50 İdeal düzey 51 - 80 Hiperkalsüri için artmış risk >80 Toksikite olasılığı	
*** TAM KAN SAYIMI ***					
Lökosit	9.68		10 ³ /μL	5.0 - 14.5	
Nötrofil %	56.8	Y	%	30 - 55	
Lenfosit %	35		%	30 - 48	
Monosit %	6.2		%	0 - 7	
Eozinofil %	1.4		%	0 - 4.1	
Bazofil %	0.6		%	0 - 1.8	
İmmatür Granülosit %	0.3		%	< 0.5	
Nötrofil #	5.49		10 ³ /μL	1.5 - 8.0	
Lenfosit #	3.39		10 ³ /μL	1.5 - 7.0	
Monosit #	0.6		10 ³ /μL	0 - 0.8	
Eozinofil #	0.14		10 ³ /μL	0 - 0.45	
Bazofil #	0.06		10 ³ /μL	0 - 0.2	
İmmatür Granülosit #	0.03	Y	10 ³ /μL	< 0.03	
NRBC%	0		%		
NRBC#	0		10 ³ /μL		
Eritrosit	4.33		10 ⁶ /μL	3.7 - 4.9	
Hemoglobin	11.8		g/dL	11.0 - 14.0	
Hematokrit	35.7		%	32 - 42	
MCV	82.4		fL	73 - 85	
MCH	27.3		pg	25 - 31	
MCHC	33.1		g/dL	32 - 37	
RDW-CV	13.2		%	11.5 - 14.5	

Resim 3. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Laboratuvar Tetkik Sonuç Raporu Örneği

3.7.3. Verilerin Analizi

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi, SPSS 25.0 (Statistical Product and Service Solutions, IBM, New York, Amerika) programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir.

Tanımlayıcı istatistikler; normal dağılmayan ölçüm verileri için ortanca (minimum–maksimum), sayım verileri ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Tanımlayıcı istatistikler; normal dağılan ölçüm verileri için ortalama ($\bar{x}$) artı-eksi Standart Sapma ($\pm SS$) olarak verilmiştir.

Analitik değerlendirmede sayım verilerinde grupları karşılaştırmak için ki-kare ve trend varlığında ki-kare trend testi kullanılmıştır. Ölçüm değişkenlerinin gruplar arası karşılaştırmasında, ölçüm değişkenlerinin her grupta normal dağılıp dağılmadığına bakılmıştır. Normal dağılan veriler için ikili grupların karşılaştırması Student T testi ile, normal dağılmayan veriler için ikili grupların karşılaştırması Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.

Üç ve daha fazla grubun karşılaştırılması, normal dağılmayan değişken varlığı nedeniyle Kruskal Wallis Testi ile yapılmıştır; gruplar arası fark saptanmadığından post-hoc testi yapılmamıştır. Tip 1 hata düzeyi (α) 0,05 olarak alınmıştır.

3.7.4. Genetik Testler

Çürüksüz ve çürüklü gruplardan on üçer çocuk, çalışmanın genetik ayağına dahil edilmiştir.

Pediyatrik Popölasyonda Yürütölen Klinik Araştırmalarda Etik Yaklaşımlara İlişkin Kılavuz (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015) doğrultusunda çocuklarda bir defada alınacak kan miktarı 0,8 mililitre/kilogram (mL/kg)'ı geçmeyecek şekilde ayarlanmıştır.

Toplam 26 çocuktan, genetik analizlerin yapılabilmesi için mor kapaklı EDTA'lı bir tüp içine 2 mL venöz kan alınmıştır. Alınan kan örnekleri uygun transport koşulları sağlanarak Ege Üniversitesi Tıp Faköltesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına iletilmiştir.

Alınan kan örnekleri toplu olarak çalışılmak üzere, analizler yapılana kadar -20⁰C'de saklanmıştır.

VDR geni varyantlarının belirlenmesi amacıyla alınan kan örneklerine uygulanan genetik işlemlerin basamakları:

- Genomik DNA izolasyonu
- İzole edilen DNA'ların konsantrasyonunun ve kalitesinin ölçölmesi
- PCR yöntemi ile genlerin çoğaltılması (PCR amplifikasyonu)
- Agaroz jel elektroforezi ile amplifikasyon kontrolü
- PCR ürünlerinin 1. Saflaştırılma işlemi
- DNA dizi analizi (Sanger dizi analizi yöntemi ile)
- PCR ürünlerinin 2. Saflaştırılma işlemi
- Örneklerin kapiller elektroforezde dizilenmesi ve sonuçların analizi

3.7.4.1. Genomik DNA izolasyonu

EDTA'lı tüplere alınan venöz kan örneklerinden, QIAcube Robotik DNA izolasyon cihazı ile QIAcube AllPrep DNA/RNA FFPE (Product No:80234, QIAGEN, Almanya) kiti kullanılarak, genomik DNA izolasyonu yapılmıştır.

Genomik DNA izolasyonu uygulama aşamaları:

- Olgulardan alınan ve -20°C'de saklanan kan örneklerinin oda ısısında çözülmesi sağlanmıştır.
- Her bir örnekten 100 µL kan, kit içinde bulunan tüplere alınmış ve spin kolonlara aktarılmıştır.
- Kit içerisinde bulunan 20 µL proteinaz K, 20 µL RNAase A ve 200 µL lizis/bağlanma tamponu (lysis/binding buffer) tüplere eklendikten sonra 55°C'de 10 dk inkübasyona bırakılarak, protein yıkımı sağlanmıştır.
- Daha sonra çözelti %100 alkol ile muamele edilip yıkama işlemlerine geçilmiştir. Yıkama işlemleri için %100 alkol eklenmiş yıkama solüsyonları kullanılmıştır.
- Yıkama işlemlerinden sonra 100 µL elüsyon solüsyonu ile saflaştırılan DNA, spin kolonlardan santrifüj yöntemi ile toplam hacim 100 µL olacak şekilde izole edilmiştir.

3.7.4.2. İzole Edilen DNA'ların Konsantrasyonunun ve Kalitesinin Ölçülmesi

Elde edilen DNA'ların konsantrasyon ve saflıkları ThermoScience NanoDrop™ One/OneC spektrofotometre cihazı (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, Amerika) ile ölçülmüştür.

Elde edilen DNA'ların konsantrasyonları 25-80 ng/µl aralığında, saflık değerleri (A260/280 oranları) ise 1,70-1,85 aralığında bulunmuştur. Her bir çocuğun kanından izole edilen DNA örneğinin konsantrasyonu ve saflığı çalışma için yeterli olarak değerlendirilmiştir.

3.7.4.3. PCR Yöntemi ile Genlerin oğaltılması

İncelenecek gen bölgeleri, uygun primerler kullanılarak, elde edilen DNA ’lardan PCR yöntemi ile çoğaltılmıştır. Kullanılan PCR cihazı, ProFlex™ 3 x 32-well PCR System (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, Amerika)’dir (Resim 2).

PCR yöntemi ile genlerin çoğaltılma (PCR amplifikasyonu) aşamaları:

- Genlerin çoğaltılmasında kullanılan primer dizilerinin dizayn edilmesi
- PCR karışımının hazırlanması
- PCR uygulaması ile genlerin çoğaltılması



Resim 4. Genlerin çoğaltılmasında kullanılan PCR cihazı, ProFlex™ 3 x 32-well PCR System (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, Amerika)

3.7.4.3.1. Genlerin oğaltılmasında Kullanılan Primer Dizilerinin Dizaynı

Liyofilize halde teslim edilen primerler, 100 mikro molar (μM) derişimli stok elde etmek için steril ortamda, çift-distile su (double-distilled water, ddH₂O) kullanılarak sulandırılmıştır. Stok solüsyonlardan ise PCR reaksiyonlarında kullanılmak üzere 10 pikomol/mikrolitre (pmol/ μL) konsantrasyonda 100 μL primer çözeltisi elde edilmiştir. Kullanılan primerlerin listesi Tablo 4’te gösterilmiştir.



Tablo 4. Dizi analizlerinde kullanılan primerler

Konum	Primer Yönü	Primer Dizileri (5'-3')
3	İleri	GCACCAAGGATGCCAGC
	Geri	CCTTCATGGAAACACCTTGC
4	İleri	GTGATGACAGGGTGAGGAGC
	Geri	AAGGCCTTTCCTGACTCC
5	İleri	AAGGTTTCCTGGAGGAGCTG
	Geri	CCCTCTGTCCCTACTCCCTG
6	İleri	ATCAGGGCCAAGGTAGGAAG
	Geri	GTGCGGTGGACTCCTCG
7	İleri	CAGAGGGAAGCCTGGGGCT
	Geri	GTGGTGGATGAGTGATCTCCAACCC
8/9	İleri	TGATTTGTGTGGCTTGAAGG
	Geri	TTTGTCTTCATACTCCCCG
10	İleri	GGTGGTGGGATTGAGCAG
	Geri	ACGTGGCCCTGGAGGAG

3.7.4.3.2. PCR Karışımının Hazırlanması

Her bir kan örneği için hazırlanan total PCR karışımı 25 µL olmuştur. Primerler, Taq Polimeraz, H₂O, 10X buffer, MgCl₂ ve dNTP'den oluşan karışım tüm reaksiyon tüplerine dağıtılmıştır. Her bir tüpte toplam 100 nanogram (ng) DNA olacak şekilde DNA örnekleri eklenmiştir. Karışım içeriği Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. PCR reaksiyonu karışım içeriği

İçerik	Miktar
İleri yönlü primer	1 µL
Geri yönlü primer	1 µL
Taq polimeraz	0,5 µL
DNA	100 ng
H ₂ O	12,5 µL
10X buffer	2,5 µL
MgCl ₂ (25 milimolar (mM))	2,5 µL
dNTP (10 mM)	1,2 µL
Toplam Hacim	25 µL

3.7.4.3.3. PCR Uygulaması ile Genlerin oğaltılması

PCR işlemi için uygulanan protokol Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. PCR uygulama protokolü

PCR döngüsü	PCR sıcaklık koşulları	İnkübasyon zamanı	Döngü sayısı
Başlangıç denatürasyonu	94°C	5 dk	1
Denatürasyon	94°C	30 sn	35
Bağlanma (annealing)	60°C	30 sn	
Uzama (elongation)	72°C	45 sn	
Final uzama	72°C	5 dk	1

PCR uygulama protokolü doğrultusunda, izole edilen genlerden 94°C’de 5 dk’lık ön ısıtma ile başlangıç denatürasyonu (DNA zincirinin açılması) yapılmıştır. Ardından 35 döngü şeklinde, denatürasyon, bağlanma ve uzamadan oluşan 3 aşamalı işlem basamakları uygulanmıştır. Denatürasyon aşamasında DNA 94°C’de 30 sn tutularak, çift sarmal yapıdaki DNA iplikçileri birbirinden ayrılmıştır. İkinci aşamada reaksiyon sıcaklığı 30 sn süre ile 60°C’ye düşürülerek oligonükleotid primerlerinin ayrılan DNA zincirlerinin kendi baz dizilerine karşılık gelen bölgeye yapışması işlemi gerçekleştirilmiştir. Üçüncü aşamada DNA zincirlerine yapışan primerlerin, DNA polimeraz enzimi (Taq DNA polymerase) aracılığıyla uzatılması sağlanmıştır. İşlem DNA polimeraz enzimi en iyi 72°C’de çalıştığı için, 45 sn 72°C’de yapılmıştır. Döngüler tamamlandıktan sonra 72°C’de 5 dk final uzama işlemi yapılmıştır. Amplifikasyon ürünleri PCR programı bittikten sonra +4°C’de saklanmıştır.

3.7.4.4. Agaroz Jel Elektrophorezi ile Amplifikasyon Kontrolü

PCR yöntemi ile amplifiye olan genlere ait DNA bölgelerinin kontrolü %2’lik agaroz jel hazırlanarak PCR ürünleri agaroz jele yüklenmiştir. 100 ml’lik erlen içine, 2 gr agaroz ve 100 mL 0,5X Tris-Borat-EDTA (Tris-Borate-EDTA, TBE) tampon çözeltisi konulup mikrodalga fırında ısıtılarak eritilmiştir. Erlenin sıcaklığı 50-55°C’ye gelip, berrak görünüm sağlanınca, TBE tampon çözeltisinde çözünen agaroz jelin içine 16 µL etidyum bromür (10 mg/mL) eklenip karıştırılarak, hazırlanan jel tabağına dökülmüştür. Jelin donması için beklenmiş, ardından bir parça parafilm üzerine 5 µL orange G ve 5 µL PCR ürünü karıştırılıp, jeldeki kuyucuklara yüklenmiştir. Elde edilen PCR ürünlerinin doğru amplifikasyonunun doğruluğunu kontrol etmek amacıyla, her jele marker yüklenmiştir. 120 volt akımda yürütüldükten sonra jel görüntüleme sistemi ile incelenmiştir. Her bir ekzon için beklenen baz çifti uzunluğunda bantlar net bir şekilde jelde görüldükten sonra, PCR ürünlerinin elektroforetik kontrolleri tamamlanmıştır.

3.7.4.5. PCR Ürünlerinin 1. Safaştırılma İşlemi

PCR ürünlerinin, içerisindeki fazla PCR bileşenlerinden ayrılması amacıyla safaştırılma (pürifikasyon) işlemi yapılmıştır.

Purifikasyon işlemi için GeneJET PCR Purification Kit (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, Amerika) kullanılmıştır. Pürifikasyon işlemi, kit protokolüne uygun olarak spin kolonlarda gerçekleştirilmiştir.

3.7.4.6. DNA Dizi Analizi (Sanger Dizi Analiz Yöntemi)

Sanger (dideoksi) DNA dizi analizi yöntemi, en çok kullanılan metottur. Buna zincir sonlandırma metodu da denir.

PCR işleminin ardından elde edilen ürünler, birinci saflaştırma işlemini takiben primerler, normal nükleotidler, dideoksi nükleotidler ve DNA polimeraz enzimi ile karıştırılarak dizi analizi karışımı hazırlanmıştır. Karışım içeriğinin açıklaması Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Dizi analizi karışımı içeriği

Primer	DNA tek zincirine bağlanan kısa dizidir
Deoksinükleotid trifosfat (dNTP)	dATP, dCTP, dGTP, dTTP
Dideoksinükleotid trifosfat (ddNTP)	ddATP, ddCTP, ddGTP, ddTTP
DNA polimeraz	Enzim

DNA, 4 adet dNTP molekülünün (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) birbirine bağlanması sonucu oluşan dev bir polimerdir. Her yeni nükleotid bir önceki nükleotidin 3' OH ucuna eklenmiştir. ddNTP ise 3' OH ucu içermez. Dolayısıyla böyle bir molekül zincir uzamasını durdurur ve zincirin son nükleotidini oluşturur.

Dizisi saptanacak olan kalıp DNA, tek dizi halinde hazırlanmıştır. Bu kalıp DNA'nın yanına, 4 dNTP'ten de (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) bol miktarda içeren bir karışım, her biri ayrı floresan molekülle işaretlenmiş ve dolayısıyla ayrı renkler veren 4 ddNTP (ddATP, ddGTP, ddCTP, ddTTP) içeren bir karışım ve DNA polimeraz enzimi eklenmiştir. dNTP'ler bağlandıkça zincir uzamaya devam etmiştir. Rastlantısal olarak ddNTP bağlandığında zincir uzaması durmuştur. Bu yolla farklı boyutlarda birçok DNA parçası elde edilmiştir.

Dizi analizi aşaması için ABI Prism V1.1 cihazı (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, Amerika) ve BigDye Terminatör Kit (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, Amerika) kullanılmıştır.

Bu aşamada;

- 8 µL BigDye PCR tüplerine dağıtılmıştır
- Her tüp için 7,5 µL ultra saf su kullanılmıştır
- 0,5 µL ileri veya geri primeri kullanılmıştır (Dizide taranacak bölgeye uygun olarak tasarlanmıştır)
- 4 µL purifiye PCR ürünü kullanılmıştır
- Total hacim 20 µL'dir.
- PCR karışımı ABI Prism 9700 PCR cihazında (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, Amerika) çalışılmıştır.
- Perkin Elmer (<pe>) BigDye Terminator programı (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, Amerika) kullanılmıştır.

Dizi analizinde izlenecek PCR programı Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Dizi analizinde izlenecek PCR programı

PCR döngüsü	PCR sıcaklık koşulları	İnkübasyon zamanı	Döngü sayısı
Denatürasyon	94°C	10 sn	25
Bağlanma	50°C	5 sn	
Uzama	60°C	4 dk	

PCR uygulama protokolü doğrultusunda, 25 döngü şeklinde, denatürasyon, bağlanma ve uzamadan oluşan 3 aşamalı işlem basamakları uygulanmıştır. Denatürasyon aşamasında DNA 94°C’de 10 sn tutulmuştur. İkinci aşamada reaksiyon sıcaklığı 30 sn süre ile 60°C’ye düşürülmüştür. Üçüncü aşamada DNA zincirlerine yapışan primerlerin 72°C’de 45 sn uzaması sağlanmıştır. Döngüler tamamlandıktan sonra PCR ürünleri +4°C’ de saklanmıştır.

3.7.4.7. PCR Ürünlerinin İkinci Saflaştırma İşlemi

Dizi analizi aşamasından sonra, elde edilen PCR ürününün içerisindeki floresan işaretli ddNTP’ları ve diğer PCR bileşenlerini ortamdan uzaklaştırmak amacıyla ikinci saflaştırma işlemi yapılmıştır (Bu aşamada herhangi bir ticari purifikasyon kiti kullanılabilir). Çalışmamızda bu işlem için Zymo Research DNA Sequencing Clean Up Kit (DNA dizi analizi kiti) (Kaliforniya, Amerika) kullanılmıştır. Pürifikasyon işlemi kit protokolüne uygun olarak spin kolonda gerçekleştirilmiştir.

3.7.4.8. Örneklerin Kapiller Elektroforezde Dizilenmesi

Floresan işaretli sonlandırıcı nükleotidler ile gerçekleşen PCR işlemi sonucu oluşan farklı boyuttaki DNA fragmanlarının dizilenmesi için kapiller elektroforez (ABI 3500, Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, Amerika) cihazı kullanılmıştır (Resim 5) ve 10 µL pürifiye olmuş ürün cihaza yüklenmiştir. Cihaza yüklemenden önce 5 dk denatürasyon işlemi yapılmıştır. Ardından 2 dk buzda bekletilen örnekler, cihaza yüklenmiştir. ABI 3500 cihazından elde edilen ham veriler, AB1 dosya formatında alınmış ve sonuçlar, CLC Bio software programı (CLC Bio, Arhus, Danimarka) kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulunan mutasyonlar ve polimorfizmler, Ensembl (Avrupa Biyoinformatik Enstitüsü (EBI) tarafından oluşturulan DNA dizisi veri tabanı) ve HGMD (insan gen mutasyonu veritabanı, the human gene mutation database) veri tabanlarındaki verilerle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.



Resim 5. DNA fragmanlarının dizilenmesi için kullanılan kapiller elektroforez cihazı (ABI 3500, Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, Amerika)

4. Bulgular

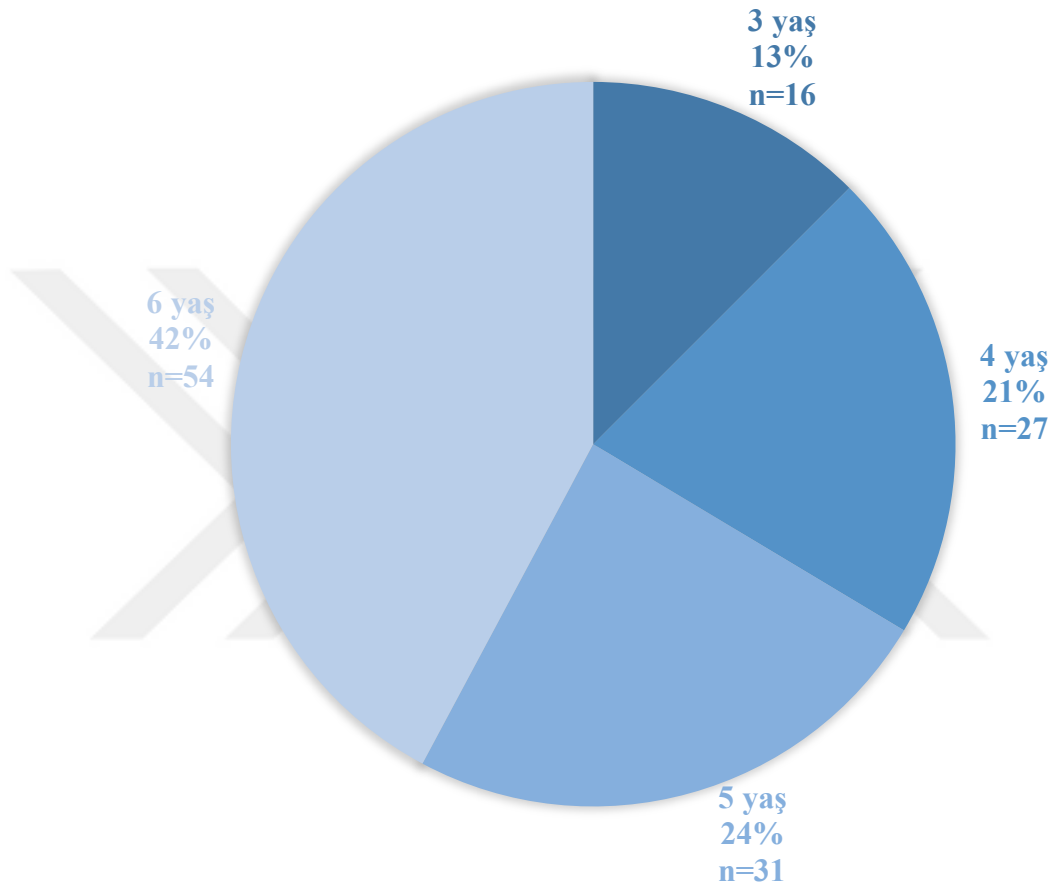
4.1. Tüm Çocukların Tanımlayıcı Özellikleri ile İlgili Bulgular

Bu çalışmada 17.12.2021-03.03.2022 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Diş Hekimliği Kliniğine ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlıklı Çocuk Bilim Dalına tedavi veya kontrol amacıyla başvuran 3-6 yaş arası 128 çocuk değerlendirilmiştir. Tüm çocukların tanımlayıcı değişkenleri (yaş, cinsiyet) Tablo 9’da verilmiştir. Yaşlara göre dağılım Şekil 1’de gösterilmiştir.

Tablo 9. Çalışmaya katılan çocukların tanımlayıcı özellikleri (n=128)

Değişken		n	(%)
Yaş	3	16	12,5
	4	27	21,1
	5	31	24,2
	6	54	42,2
TOPLAM		128	100
Cinsiyet	Kız	64	50,0
	Erkek	64	50,0
TOPLAM		128	100

Grubun yaş ortancası 5,00 (min. 3-maks. 6)'tir. Kız (%50) ve erkek (%50) olmak üzere cinsiyet dağılımı benzerdir. Çocukların yaşlara göre dağılımları Grafik 1'de verilmiştir.



Grafik 1. Çalışmaya katılan çocukların yaşlara göre dağılımı

Çalışmaya katılan çocuklara ait biyokimyasal analizler sonucu elde edilen veriler Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. Çalışmaya katılan çocuklara ait biyokimyasal veriler (n=128)

	D vitamini (ng/mL)	HGB* (g/dL)	Ca⁺² (mg/dL)	P⁻³ (mg/dL)	ALP (U/L)
Ortalama	19,19	12,10	9,68	4,82	204,63
Standart Sapma	9,36	1,01	0,37	0,42	47,99
Ortanca	17,50	12,0	9,70	4,86	199,50
Minimum	3,0	7,30	8,80	3,76	77,0
Maksimum	50,0	14,30	10,60	6,05	339,0

**Hemoglobin (HGB) için n=127 (1 çocuğa ait örnek hemolizli olduğu için analiz yapılamamıştır)*

Çalışmaya katılan çocukların, analiz edilen D vitamini değerleri, ciddi eksiklik (0-9 ng/mL), eksiklik (10-19 ng/mL), suboptimal (20-29 ng/mL), optimal (30-49 ng/ml) ve yüksek (50 ng/ml ve üzeri) olacak şekilde gruplandırılmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Çalışmaya katılan çocukların ölçülen değerlerine göre D vitamini (ng/ml) kategorileri (Rusinska ve diğerleri, 2018).

Kategori (D vitamini değerleri)	n	(%)
Ciddi eksiklik (0-9)	16	12,5
Eksiklik (10-19)	61	47,7
Suboptimal (20-29)	28	21,9
Optimal (30-49)	22	17,2
Yüksek (50 ve üzeri)	1	0,8
TOPLAM	128	100

Çalışmaya katılan çocukların ölçülen biyokimyasal değerlerine göre her değişkenin kategorilerinin dağılımı Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Çalışmaya katılan çocukların ölçülen biyokimyasal değerlerine göre her değişkenin kategorilerinin dağılımı

Kategori	Düzeyler	n	(%)
D vitamini (ng/ml)	Suboptimal ve altı (3-29)	105	82,0
	Obtimal ve üzeri (30-50)	23	18,0
HGB (g/dL)	Normalin altı (11,5 altı)	29	22,8
	Normal değer (11,5-14,5)	98	77,2
Ca (mg/dL)	Normal değer (8,6 -10,2)	119	93,0
	Normalin üzeri (10,2 üzeri)	9	7,0
P (mg/dL)	Normal değer (3,1-6)	127	99,2
	Normalin üzeri (6 üzeri)	1	0,8
ALP (U/L)	Normalin altı (142 altı)	10	7,8
	Normal değer (142-335)	117	91,4
	Normalin üzeri (335 üzeri)	1	0,8

Bu çocuklarda dmft indeksi değerlendirilmiş ve dmft ortalaması $2,79 \pm 3,46$ ($n=128$), ortanca değeri ise 0,50 (min. 00-maks. 12,0) olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki 64 çocuğun dmft değeri 0'dır.

Çalışmaya katılan çocukların ebeveynlerine ağız ve diş sağlığı alışkanlıklarını ve D vitamini seviyesini etkileyen faktörlerle ilgili 9 soruluk bir anket uygulanmış ve anket sorularının cevaplarının dağılımları Tablo 13'te verilmiştir.



Tablo 13. Anket sorularına verilen cevaplar

	n	(%)
Soru 1: Çocuğunuzun dişleri günde kaç kez fırçalanıyor?		
2 den az	89	69,5
2 ve üzeri	39	30,5
Soru 2: Çocuğunuzun dişleri kimin tarafından fırçalanıyor?		
Kendisi	67	52,3
Ebeveyn gözetiminde	45	35,2
Ebeveyn tarafından	16	12,5
Soru 3: Çocuğunuz 6 ayda bir düzenli diş hekimine gidiyor mu?		
Evet	8	6,3
6 aydan fazla aralıklarla	8	14,1
Hayır	102	79,7
Soru 4: Çocuğunuzun dişlerine 6 ay içinde flor vernik/jel uygulaması yapıldı mı?		
Evet	2	1,6
Hayır	126	98,4
Soru 5: Florlu diş macunu kullanıyor musunuz?		
Evet	67	52,3
Hayır	61	47,7
Soru 6: Çocuğunuz ana öğünler arasında şeker tüketiyor mu?		
Hiç	9	7,0
Nadiren	53	41,4
Her gün	66	51,6
Soru 7: Daha önce çocuğunuzun D vitamini ölçümü yapıldı mı?		
Evet	28	21,9
Hayır	100	78,1
Soru 8: Çocuğunuz D vitamini takviyesi veya multivitamin alıyor mu?		
Evet	36	28,1
Hayır	92	71,9
Soru 9: Süt, peynir, yumurta, balık besinlerini tüketiyor mu?		
En az ikisini yemiyor	13	10,2
Nadiren	17	13,3
Her gün en az birini yiyor	98	76,6

4.2. Çürüksüz ve Çürüklü Çocuklarda Tanımlayıcı ve Analitik Bulgular

Çalışmada 64 çürüksüz ve 64 çürüklü olarak iki grup bulunmaktadır.

Her grubun ayrı ayrı tanımlayıcı değişkenleri Tablo 14’te sunulmuştur.

Tablo 14. Çalışmaya katılan çürüksüz ve çürüklü çocukların tanımlayıcı özellikleri

		Çürüksüz (n=64)		Çürüklü (n=64)		t	p
		n	(%)	n	(%)		
Yaş	3	14	21,9	2	3,1	28,949*	0,000
	4	19	29,7	8	12,5		
	5	19	29,7	12	18,8		
	6	12	18,8	42	65,6		
Cinsiyet	Kız	32	50,0	32	50,0	0,00**	1,000
	Erkek	32	50,0	32	50,0		

*Ki kare trend

**Ki kare

Çürük varlığı ve yaş arasındaki ilişki karşılaştırıldığında, 3 yaşındaki çürüklü çocuklar tüm çürüklü çocukların %3'ünü oluştururken, 6 yaşındaki çürüklü çocukların tüm çürüklü çocukların %65,6'nı oluşturduğu gözlenmiştir. Yaş ve çürük varlığı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$).

64 çürüklü hastanın 32'si ve 64 çürüksüz hastanın 32'si kızdır. Çürük varlığı ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=1,000$).

Çalışmaya katılan çocukların, biyokimyasal analizleri ile çürük varlığı karşılaştırılmış olup, verilerin istatistiksel olarak normal dağılımının test edilmesi sonrası, D vitamini ve ALP değerlerinin normal dağılım göstermediği, HMG, Ca^{+2} ve P^{-3} değerlerinin ise normal dağılım gösterdiği bulunmuştur.

D vitamini ve ALP değerleri normal dağılım göstermediği için, istatistiksel analiz olarak Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

HGB, Ca^{+2} ve P^{-3} değerleri normal dağılım gösterdiği için istatistiksel analiz olarak Student T testi uygulanmıştır.

Çürüksüz gruptaki çocuklarda ölçülen ortalama D vitamini değeri $20,41 \pm 9,78$ (min. 3,00-maks. 50,00), çürüklü gruptaki çocuklarda ölçülen D vitamini değeri ise ortalama $17,97 \pm 8,82$ (min. 5,00-maks. 43,00)'dir. Aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 15).

Çürüklü ve çürüksüz gruplarda ölçülen HGB, P^{-3} ve ALP değerleri incelendiğinde, aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,150$) (Tablo 15).

Çürüksüz gruptaki çocuklarda ölçülen ortalama Ca^{+2} değerleri, $9,75 \pm 0,39$ (min. 8,90-maks. 10,60), çürüklü gruptaki çocuklarda ölçülen ortalama Ca^{+2} değeri ise $9,62 \pm 0,33$ (min. 8,80–maks. 10,40) olarak bulunmuştur. Aradaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Çalışmaya katılan çürüksüz ve çürüklü çocukların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

		Çürüksüz (n=64)	Çürüklü (n=64)	t	p
D vitamini*	Ortalama	20,41	17,97	Mann Whitney U =1746,500	0,150
	Standart Sapma	9,78	8,83		
	Ortanca	19,00	16,50		
	Minimum	3,0	5,00		
	Maksimum	50,0	43,00		
HGB	Ortalama	12,04	12,14	Student T =-0,577	0,565
	Standart Sapma	0,92	1,10		
	Ortanca	12	12,10		
	Minimum	9,20	7,30		
	Maksimum	14,00	14,30		
Ca⁺²	Ortalama	9,75	9,62	Student T =1,988	0,049
	Standart Sapma	0,39	0,34		
	Ortanca	9,75	9,60		
	Minimum	8,90	8,80		
	Maksimum	10,60	10,40		
P⁻³	Ortalama	4,86	4,79	Student T =0,900	0,370
	Standart Sapma	0,42	0,42		
	Ortanca	4,90	4,78		
	Minimum	3,76	3,79		
	Maksimum	5,90	6,05		
ALP*	Ortalama	205,41	203,84	Mann Whitney U =2033,000	0,943
	Standart Sapma	48,36	48,00		
	Ortanca	197	201,50		
	Minimum	107,00	77,0		
	Maksimum	320,00	339,00		

* Normal dağılım göstermemektedir.

Çürüksüz ve çürüklü gruplarda ayrı ayrı biyokimyasal verilerin karşılaştırması Tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16. Çürüksüz ve çürüklü gruplarda çocukların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

		Çürüksüz		Çürüklü			
		n	(%)	n	(%)	t*	p
D vitamini	Suboptimal ve altı (3-29)	50	78,1	55	85,9	1,325	0,250
	Optimal ve üzeri (30-50)	14	21,9	9	14,1		
HGB	Normalin altı (11,5 altı)	15	23,4	14	22,2	0,027	0,870
	Normal değer (11,5-14,5)	49	76,6	49	77,8		
Ca⁺²	Normal değer (8,6 -10,2)	57	89,1	62	96,9	2,988	0,84
	Normalin üzeri (10,2 üzeri)	7	10,9	2	3,1		
P⁻³	Normal değer (3,1-6)	64	100,0	63	98,4	1,008	0,315
	Normalin üzeri (6 üzeri)	-	-	1	1,6		
ALP	Normalin altı (142 altı)	5	7,8	5	7,8	1,009	0,604
	Normal değer (142-335)	59	92,2	58	90,6		
	Normalin üzeri (335 üzeri)	-	-	1	1,16		

*Ki kare

Biyokimyasal değerlendirmede çürüksüz ve çürüksüz gruplar için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmaya katılan çocukların serum D vitamini düzeyleri, 20 ng/ml'nin altı (ciddi eksiklik ve eksikli) ve 20 ng/ml'nin üzeri değerlere göre ayrılmış, çürüksüz ve çürüklü gruplar ile karşılaştırma yapılmıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Çürüksüz ve çürüklü grupların D vitamini eksikliği yönünden karşılaştırılması

	Çürüksüz		Çürüklü			
D vitamini (ng/ml)	n	(%)	n	(%)	t*	p
Ciddi eksiklik (0-9)	7	5,5	9	7,0	0,888	0,642
Eksiklik (10-19)	29	22,7	32	25,0		
Yeterli (20-50)	28	21,9	23	18,0		

D vitamini eksikliği ve çürüksüz ve çürüklü gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,642$).

D vitamini eksikliği ile cinsiyet arasındaki ilişkinin karşılaştırılması Tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 18. Kız ve erkek çocukların D vitamini eksikliği yönünden karşılaştırılması

	Kız		Erkek			
D vitamini (ng/ml)	n	(%)	n	(%)	t*	p
Ciddi eksiklik (0-9)	6	4,7	10	7,8	3,944	0,139
Eksiklik (10-19)	36	28,1	25	19,5		
Yeterli (20-50)	22	17,2	29	22,7		

Cinsiyet ve D vitamini eksikliği arasındaki ilişki analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,139$).

Çalışmaya katılan çürüksüz ve çürüklü çocukların ayrı ayrı anket sorularına verdikleri cevaplar Tablo 19’da karşılaştırılmıştır. Yapılan istatistiksel analiz sonrası, florlu macun kullanımı, şeker tüketimi, multivitamin veya D vitamini takviyesi alınması ile diş çürüğü görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=139$).



Tablo 19. Çalışmaya katılan çürüksüz ve çürüklü çocukların anket cevaplarının karşılaştırılması

	Çürüksüz		Çürüklü			
	n	(%)	n	(%)	t	p
Soru 1: Çocuğunuzun dişleri günde kaç kez fırçalanıyor?						
2 den az	44	68,7	45	71,3	1,368	0,505
2 ve üzeri	20	31,3	19	29,7		
Soru 2: Çocuğunuzun dişleri kimin tarafından fırçalanıyor?						
Kendisi	32	50,0	35	54,7	0,407	0,816
Ebeveyn gözetiminde	23	35,9	22	34,4		
Ebeveyn tarafından	9	14,1	7	10,9		
Soru 3: 6 ayda bir düzenli diş hekimi kontrolleri yapılıyor mu?						
Evet	1	1,6	7	10,9	4,879	0,087
6 aydan fazla aralıklarla	10	15,6	8	12,5		
Hayır	53	82,8	49	76,6		
Soru 4: Çocuğunuzun dişlerine 6 ay içinde flor vernik/jel uygulaması yapıldı mı?						
Evet	1	1,6	1	1,6	0,000	1,000
Hayır	63	98,4	63	98,4		
Soru 5: Florlu diş macunu kullanıyor musunuz?						
Evet	22	34,4	45	70,3	16,568	0,000
Hayır	42	65,6	19	29,7		
Soru 6: Çocuğunuz ana öğünler arasında şeker tüketiyor mu?						
Hiç	8	12,5	1	1,6	8,098	0,017
Nadiren	29	45,3	24	37,5		
Her gün	27	42,2	39	60,9		
Soru 7: Daha önce çocuğunuzun D vitamini ölçümü yapıldı mı?						
Evet	15	23,4	13	20,3	0,183	0,669
Hayır	49	76,6	51	79,7		
Soru 8: Çocuğunuz D vitamini takviyesi veya multivitamin alıyor mu?						
Evet	23	35,9	13	20,3	3,865	0,049
Hayır	41	64,1	51	79,7		
Soru 9: Süt, peynir, yumurta, balık besinlerini tüketiyor mu?						
En az ikisini yemiyor	8	12,5	5	7,8	5,824	0,054
Nadiren	4	6,3	13	20,3		
Her gün en az birini yiyor	52	81,3	46	71,9		

D vitamini ve değerlendirilen diğer biyokimyasal değişkenler arasında korelasyon varlığı Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. D vitamini ile diğer değişkenlerin korelasyonu

		D vitamini
dmft	Sperman rho	- 0,151
	p	0,088
Yaş	Sperman rho	- 0,127
	p	0,153
HGB	Sperman rho	- 0,075
	p	0,403
Ca⁺²	Sperman rho	0,115
	p	0,196
P⁻³	Sperman rho	- 0,088
	p	0,322
ALP	Sperman rho	- 0,119
	p	0,181

D vitamini ile değerlendirilen dört biyokimyasal ölçüm olan HGM, P⁻³, ALP, Ca⁺² arasındaki ilişkiyi inceleyen korelasyon analizi yapıldığında, aralarında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Yaş ve dmft sonuçları ile D vitamini düzeyleri arasındaki

ilişkiyi inceleyen korelasyon analizi yapıldığında da anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

4.3. D Vitamini Düzeyleri ve Kategorilerinin Anket Sorularıyla İlişkisi

Tablo 21’de anket sorularına verilen cevapların D vitamini seviyeleri ile olan ilişkisi ayrı ayrı incelenmiştir. Anket sorularının cevapları ile D vitamini düşüklüğü ve normal aralıklarda bulunması arasındaki ilişki Tablo 22’de gösterilmiştir.

Daha önce D vitamini ölçümü yapılması ($p=0,039$) ve vitamin takviyeleri alımı ($p=0,000$) ile D vitamini seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 21 ve Tablo 22).

Tablo 21. Anket sorularına verilen cevapların D vitamini seviyesi ile ilişkisi

D vitamini							
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	t	p
Soru 1: Çocuğunuzun dişleri günde kaç kez fırçalanıyor?							
2 den az	19,23	9,58	18,00	3,00	50,00	1727,500	0,967
2 ve üzeri	19,07	8,95	17,00	5,00	40,00		
Soru 2: Çocuğunuzun dişleri kimin tarafından fırçalanıyor?							
Kendisi	18,52	8,80	17,00	7,00	43,00	1,651	0,438
Ebeveyn gözetiminde	19,38	10,28	18,00	3,00	50,00		
Ebeveyn tarafından	21,437	9,11	19,00	7,00	40,00		
Soru 3: 6 ayda bir düzenli diş hekimi kontrolleri yapıyor mu?							
Evet	17,25	6,63	18,50	10,00	30,00	0,353	0,838
6 aydan fazla aralıklarla	20,11	9,66	16,50	7,00	37,00		
Hayır	19,18	9,54	17,00	3,00	50,00		
Soru 4: Çocuğunuzun dişlerine 6 ay içinde flor vernik/jel uygulaması yapıldı mı?							
Evet	21,50	14,85	21,50	11,00	32,00	116,500	0,855
Hayır	19,15	9,34	17,50	3,00	50,00		
Soru 5: Florlu diş macunu kullanıyor musunuz?							
Evet	18,60	8,56	17,00	3,00	38,00	1945,500	0,640
Hayır	19,84	10,20	18,00	5,00	50,00		
Soru 6: Çocuğunuz ana öğünler arasında şeker tüketiyor mu?							
Hiç	20,33	6,20	19,00	14,00	35,00	1,015	0,602
Nadiren	19,55	9,76	17,00	5,00	50,00		
Her gün	18,74	9,48	16,50	3,00	43,00		
Soru 7: Daha önce çocuğunuzun D vitamini ölçümü yapıldı mı?							
Evet	23,18	11,40	20,00	5,00	50,00	1042,500	0,039
Hayır	18,07	8,44	17,00	3,00	38,00		
Soru 8: Çocuğunuz D vitamini takviyesi veya multivitamin alıyor mu?							
Evet	25,69	10,56	26,50	8,00	50,00	838,500	0,000
Hayır	16,64	7,49	15,50	3,00	37,00		
Soru 9: Süt, peynir, yumurta, balık besinlerini tüketiyor mu?							
En az ikisini yemiyor	18,23	11,23	18,00	5,00	43,00	1,270	0,530
Nadiren	17,35	8,59	17,00	7,00	37,00		
Her gün en az birini yiyor	19,63	9,28	18,00	3,00	50,00		

Tablo 22. D vitamini değerleri ile anket sorularının karşılaştırılması

D vitamini						
Eksiklik			Normal			
	n	(%)	n	(%)	Ki kare t	p
Soru 1: Çocuğunuzun dişleri günde kaç kez fırçalanıyor?						
2 den az	73	69,5	16	69,6	0,397	0,820
2 ve zeri	32	30,5	7	30,4		
Soru 2: Çocuğunuzun dişleri kimin tarafından fırçalanıyor?						
Kendisi	57	54,3	10	43,5	1,084	0,582
Ebeveyn gözetiminde	36	34,3	9	39,1		
Ebeveyn tarafından	12	11,4	4	17,4		
Soru 3: 6 ayda bir düzenli diş hekimi kontrolleri yapılıyor mu?						
Evet	7	6,7	1	4,3	1,455	0,483
6 aydan fazla aralıklarla	13	12,4	5	21,7		
Hayır	85	81,0	17	73,9		
Soru 4: Çocuğunuzun dişlerine 6 ay içinde flor vernik/jel uygulaması yapıldı mı?						
Evet	1	1,0	1	1,6	1,414	0,234
Hayır	104	99,0	22	98,4		
Soru 5: Florlu diş macunu kullanıyor musunuz?						
Evet	56	53,3	11	47,8	0,229	0,632
Hayır	49	46,7	12	52,2		
Soru 6: Çocuğunuz ana öğünler arasında şeker tüketiyor mu?						
Hiç	8	7,6	1	4,3	0,456	0,796
Nadiren	44	41,9	9	39,1		
Her gün	53	50,5	13	56,5		
Soru 7: Daha önce ocuğunuzun D vitamini ölçümü yapıldı mı?						
Evet	19	18,1	9	39,1	4,885	0,027
Hayır	86	81,9	14	60,9		
Soru 8: Çocuğunuz D vitamini takviyesi veya multivitamin alıyor mu?						
Evet	20	19,0	16	69,6	23,819	0,000
Hayır	85	81,0	7	30,4		
Soru 9: Süt, peynir, yumurta, balık besinlerini tüketiyor mu?						
En az ikisini yemiyor	10	9,5	3	13,0	0,685	0,710
Nadiren	15	14,3	2	8,7		
Her gün en az birini yiyor	80	76,2	18	78,3		

4.4. Yaş Gruplarına Göre D Vitamini Düzeyleri ve Çürük Karşılaştırması

Çalışmaya katılan çocuklar yaşlarına göre gruplara ayrılarak, çürük varlığı ile yaş ilişkisi değerlendirilmiş (Tablo 23, Tablo 24, Tablo 25 ve Tablo 26), arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 23. 3 Yaşındaki çocuklarda D vitamini değerleri (ng/mL) ve çürük karşılaştırılması

	Çürüksüz		Çürüklü			
D vitamini	n	(%)	n	(%)	t*	p
Ciddi eksiklik (0-9)	1	7,1	1	50,0	3,246	0,342
Eksiklik (10-19)	4	28,6	0	0,0		
Suboptimal (20-29)	5	35,7	1	50,0		
Optimal (30-49)	4	28,6	0	0,0		

*Fisher's exact test

Tablo 24. 4 Yaşındaki çocuklarda D vitamini değerleri (ng/mL) ve çürük karşılaştırılması

	Çürüksüz		Çürüklü			
D vitamini	n	(%)	n	(%)	t*	p
Ciddi eksiklik (0-9)	3	15,8	1	12,5	2,109	0,669
Eksiklik (10-19)	9	47,4	5	62,5		
Suboptimal (20-29)	4	21,1	0	0,0		
Optimal (30-49)	3	15,8	2	25,0		

*Fisher's exact test

Tablo 25. 5 Yaşındaki çocuklarda D vitamini değerleri (ng/mL) ve çürük karşılaştırılması

	Çürüksüz		Çürüklü		t*	p
D vitamini	n	(%)	n	(%)	2,101	0,644
Ciddi eksiklik (0-9)	1	5,3	2	16,7		
Eksiklik (10-19)	9	47,4	5	41,7		
Suboptimal (20-29)	3	15,8	3	25,0		
Optimal (30-49)	6	31,6	2	16,7		

*Fisher's exact test

Tablo 26. 6 Yaşındaki çocuklarda D vitamini değerleri (ng/mL) ve çürük karşılaştırılması

	Çürüksüz		Çürüklü		t*	p
D vitamini	n	(%)	n	(%)		
Ciddi eksiklik (0-9)	2	16,7	5	11,9	0,700	0,920
Eksiklik (10-19)	7	58,3	22	52,4		
Suboptimal (20-29)	2	16,7	10	23,8		
Optimal (30-49)	1	8,3	5	11,9		

*Fisher's exact test

4.5. Çürüksüz ve Çürüklü Gruplardaki Çocuklarda D Vitamini Değerleri ile Diğer Biyokimyasal Verilerin İlişkisi

Çalışmaya katılan çocuklar çürüksüz ve çürüklü iki gruba ayrıldıktan sonra, biyokimyasal verileri D vitamini değerleri ile karşılaştırılmıştır (Tablo 27 ve Tablo 28).

Tablo 27. Çürüksüz çocuklarda D vitamini değerleri ve diğer biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

		D vitamini düzeyi									
		0-9		10-19		20-29		30 ve üzeri		t	p
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
HGB	11,5'in altı	1	1,6	6	9,4	3	4,7	5	7,8	4,425	0,219
	11,5-14,5	6	9,4	23	35,9	11	17,2	9	14,1		
Ca ⁺²	8,6-10,2	7	10,9	26	40,6	12	18,8	12	18,8	2,044	0,563
	10,2 ve üzeri	0	0,0	3	4,7	2	3,1	2	3,1		
P ⁻³	3,1-6,0	7	10,9	29	45,3	14	21,9	14	21,9	1,320	0,724
	6,0 ve üzeri	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0		
ALP*	142'nin altı	0	0,0	3	4,7	0	0,0	2	3,1	7,163	0,067
	142-335	7	10,9	26	40,6	14	21,9	12	18,8		
	335 ve üzeri	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0		

Tablo 28. Çürüklü çocuklarda D vitamini değerleri ve diğer biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

D vitamini düzeyi											
		0-9		10-19		20-29		30 ve üzeri			
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	t	p
HGB	11,5'in altı	3	4,8	8	12,7	2	3,2	1	1,6	0,621	0,892
	11,5-14,5	6	9,5	23	36,5	12	19,0	8	12,7		
Ca ⁺²	8,6-10,2	9	14,1	31	48,4	14	21,9	8	12,5	3,261	0,353
	10,2 ve üzeri	0	0,0	1	1,6	0	0,0	1	1,6		
P ⁻³	3,1-6,0	8	12,5	32	50,0	14	21,9	9	14,1	1,759	0,624
	6,0 ve üzeri	1	1,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0		
ALP*	142'nin altı	1	1,6	2	3,1	0	0,0	2	3,1	3,980	0,264
	142-335	8	12,5	29	45,3	14	21,9	7	10,9		
	335 ve üzeri	0	0,0	1	1,6	0	0,0	0	0,0		

D vitamini değerleri ve Ca^{+2} , P^{-3} , HMG ve ALP verileri karşılaştırıldığında, aralarında iki grupta da anlamlı bir fark bulunmamıştır.

4.6. Sanger Dizi Analizi Sonuçları

Çalışmada 13 ürüksüz ve 13 çürüklü ocuğa Sanger sekanslama yöntemi ile dizileme yapılmış olup, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ve 10. ekzonlar ve ekzon-intron bileşkeleri incelenmiştir. İncelenen bölgelerde bilinen polimorfizmler dışında herhangi bir varyant saptanmamıştır. Yapılan değerlendirmede 3. ve 10. ekzonlarda ve 9. intronda polimorfizmler görölmüştür. 3. ekzonda görölen FokI polimorfizmi Tablo 29’da, 10. ekzonda görölen TaqI polimorfizmi Tablo 30’da ve 9. intronda görölen ApaI polimorfizmi sonuçları Tablo 31’de verilmiştir.

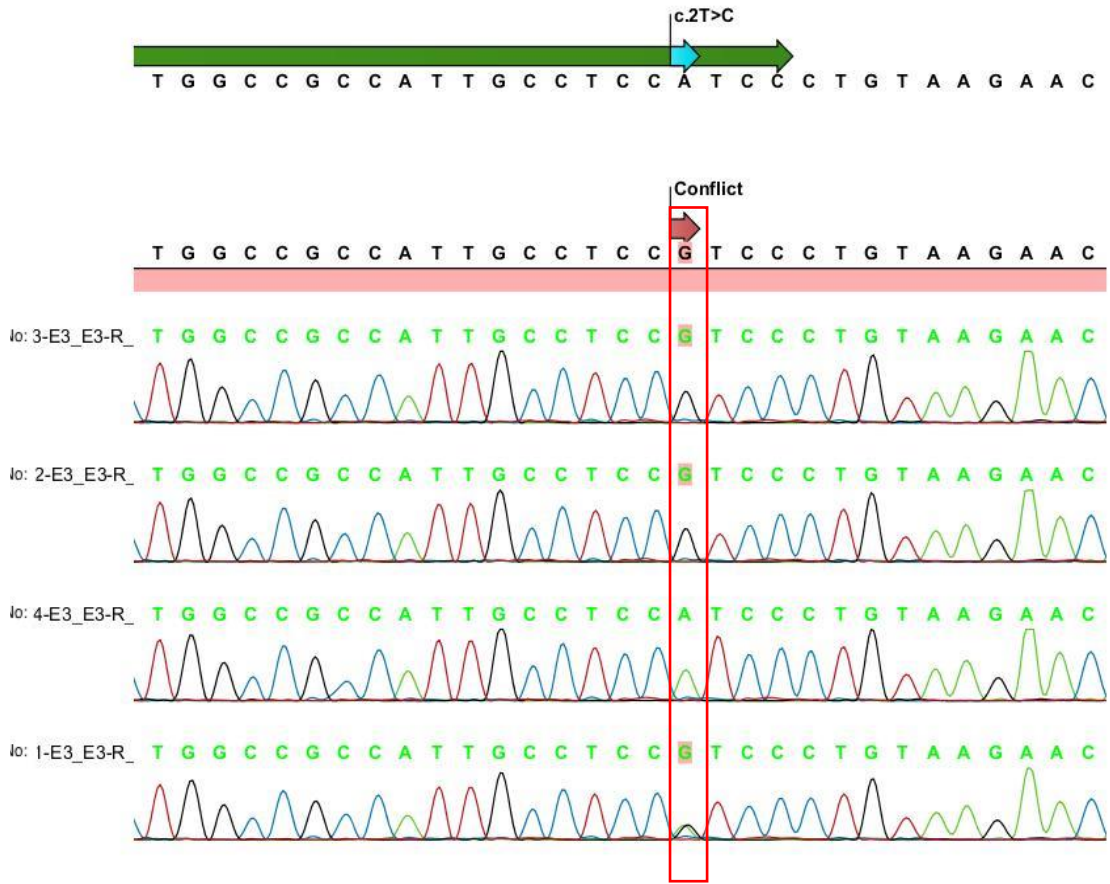
Tablo 29. Çürüksüz ve çürüklü çocuklarda 3. ekzonda bulunan sonuçlar

	Çürüksüz*		Çürüklü	
	n	%	n	%
Normal	1	4,0	1	4,0
Heterozigot Polimorfizm	3	12,0	7	28,0
Homozigot Polimorfizm	8	32,0	5	20,0

* 3. Ekzonda inceleme 12 çürüksüz çocuk ile yapılmıştır.

25 çocukta 3. ekzon incelenmiştir. 11 çürüksüz, 12 çürüklü çocukta FokI polimorfizmi görülmüştür.

Dizi analizi sonucunda 3. ekzon sonuçlarının örneği Şekil 1’de gösterilmiştir. Yeşil pikler adenin bazını, siyah pikler ise guanin bazını göstermektedir. Referans genoma göre işaretli bölgede adenin bazı bulunmaktadır. Tek yeşil pik polimorfizm olmadığını, yeşil ve siyah pikin beraber bulunması tek allelde (heterozigot) polimorfizm bulunduğunu, tek siyah pik ise her iki allelde (homozigot) polimorfizm bulunduğunu göstermektedir.



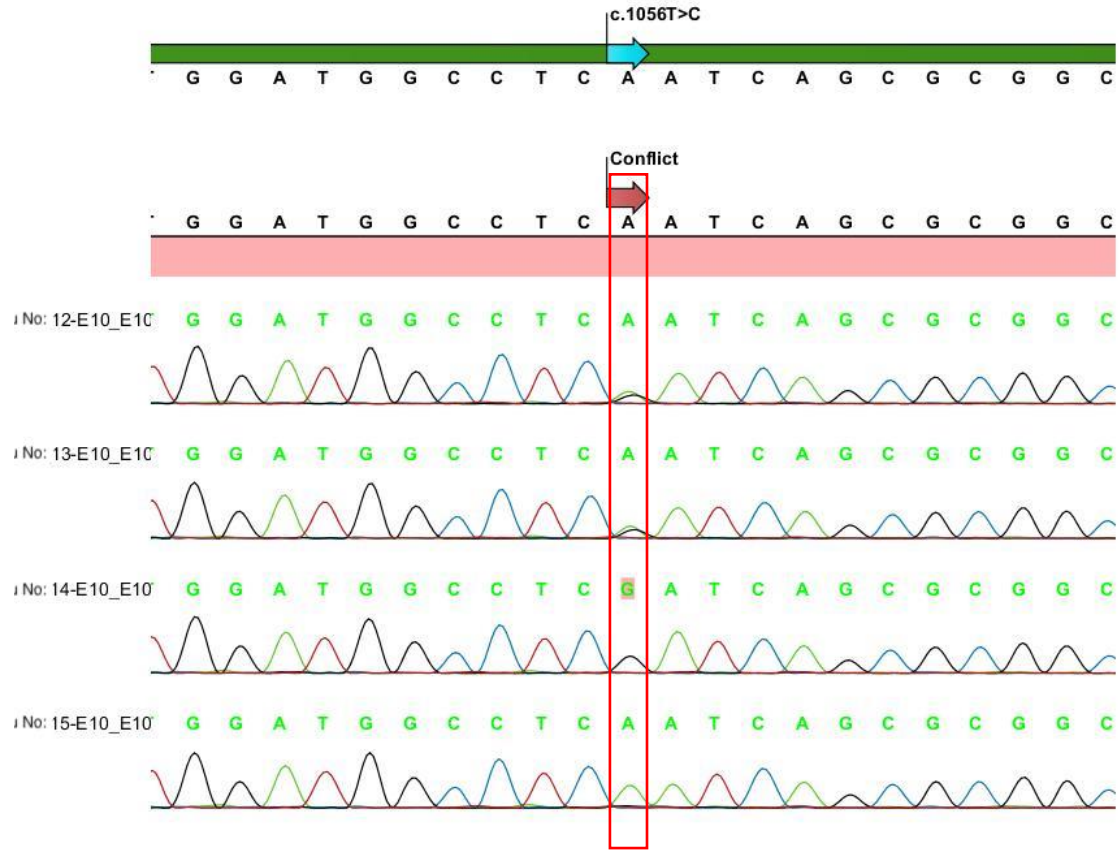
Şekil 1. 3. ekzonda heterozigot ve homozigot FokI polimorfizmleri ve polimorfizm taşımayan örneklerin görüntüsü

Tablo 30. Çürüksüz ve çürüklü çocuklarda 10. ekzonda bulunan sonuçlar

	Çürüksüz		Çürüklü	
	n	(%)	n	(%)
Normal	3	11,5	3	11,5
Heterozigot Polimorfizm	10	38,5	6	23,1
Homozigot Polimorfizm	0	0,0	4	15,4

26 çocukta 10. Ekzon incelenmiştir. 10 çürüksüz ve 10 çürüklü çocukta TaqI polimorfizmi görülmüştür.

10. Ekzon sonuçlarının örneği Şekil 2’de gösterilmiştir. Yeşil pikler adenin bazını, siyah pikler ise guanin bazını göstermektedir. Referans genoma göre işaretli bölgede adenin bazı bulunmaktadır. Tek yeşil pik polimorfizm olmadığını, yeşil ve siyah pikin beraber bulunması tek allelde (heterozigot) polimorfizm bulunduğunu, tek siyah pik ise her iki allelde (homozigot) polimorfizm bulunduğunu göstermektedir.



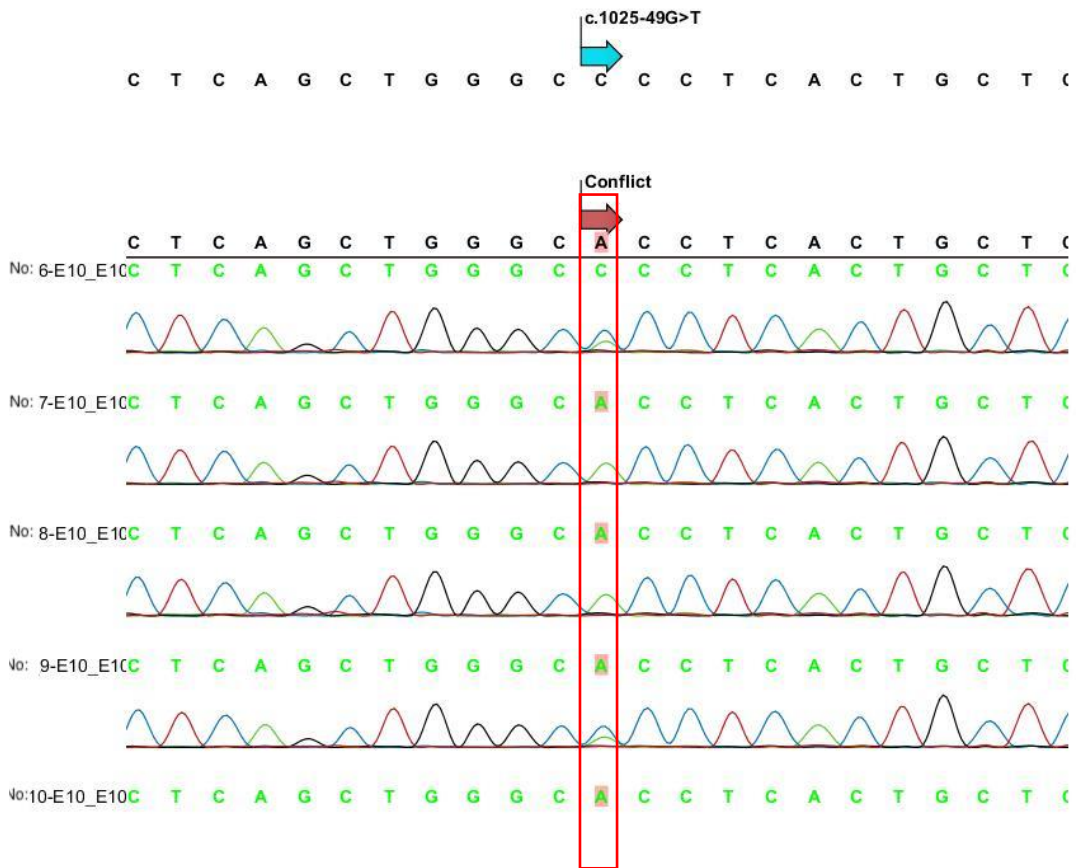
Şekil 2. 10. Ekzonda heterozigot ve homozigot TaqI polimorfizmleri ve polimorfizm taşımayan örneklerin görüntüsü

Tablo 31. Çürüksüz ve çürüklü çocukta 9. intronda bulunan sonuçlar

	Çürüksüz		Çürüklü	
	n	(%)	n	(%)
Normal	1	3,8	2	7,7
Heterozigot Polimorfizm	10	38,5	6	23,1
Homozigot Polimorfizm	2	7,7	5	19,2

26 çocukta 10. ekzon ve bu ekzona ait ekzon-intron bileşkeleri incelenmiştir. 12 çürüksüz ve 11 çürüklü çocukta ApaI polimorfizmi, görülmüştür.

9. intronun incelenen bölgesinde tespit edilen değişikliğin görüntüleri Şekil 3'te gösterilmiştir. Mavi pikler sitozin bazını, yeşil pikler ise adenin bazını göstermektedir. Referans genoma göre işaretli bölgede sitozin bazı bulunmaktadır. Tek mavi pik polimorfizm olmadığını, mavi ve yeşil pikin beraber bulunması tek allelde (heterozigot) polimorfizm bulunduğunu, tek yeşil pik ise her iki allelde (homozigot) polimorfizm bulunduğunu göstermektedir.



Şekil 3. 9. intronda heterozigot ve homozigot ApaI polimorfizmleri görüntüsü

5. Tartışma

Ağız ve diş sağlığı genel vücut sağlığını etkilemektedir. Bazı kronik ve enfeksiyöz hastalıklar, ağız ve diş sağlığını bozabileceği gibi ağızda görülebilen bazı hastalıklar da genel sağlık durumunu bozabilir ya da sistemik bazı hastalıkların tedavisini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Ağız ve diş sağlığı ile çocuk sağlığı ve hastalıkları birbirinden ayrılmaması gereken önemli halk sağlığı problemleridir. İyi bir ağız ve diş sağlığına sahip olmak, çocukların genel sağlığını, sistemik ve dental gelişimini ve yaşam kalitesini etkileyen önemli faktörlerdendir. Ağız ve diş sağlığının en önemli problemlerinden biri diş çürükleri ve buna bağlı oluşan diş kayıplarıdır.

Diş çürükleri çocukluk çağının en yaygın, önlenabilir hastalıkları arasındadır (Protyusha ve Sundharam, 2021; Selwitz ve diğerleri, 2007). Diş çürüğü multifaktöriyel etiyolojiye sahip enfeksiyöz bir hastalıktır (Antonenko, Bryk, Brito, Pellegrini ve Zeni, 2015; Cavallari ve diğerleri, 2019). Çürüğün oluşması için gerekli temel faktörler, diş dokusunun yapısı, bireyin karbonhidrat tüketimi, oral floradaki karyojenik mikroorganizma varlığı ve zaman olmakla beraber, çeşitli çevresel ve sistemik faktörler de çürük oluşumunu doğrudan ve dolaylı olarak etkileyebilmektedir (Parthasarathy ve diğerleri, 2016).

Ağız ve diş sağlığı ile genel sağlık, büyük ölçüde sosyo-ekonomik faktörler ve bu faktörlerin şeker tüketimi ve kötü beslenme gibi ortak risk faktörü ile etkileşimi sonucu belirlenmektedir. Davranış ve yaşam şekline bağlı risk faktörlerinin, bireysel bir eylemde, kişinin alışkanlıklarında ve davranışlarında değişiklik yapılması mümkün olabileceği için, değiştirilebilir faktörler olduğu kabul edilmektedir. Ağız ve diş sağlığını olumsuz etkileyen değiştirilebilir risk faktörleri arasında, yüksek miktarda rafine şekerden zengin bir diyet tüketimi ve kötü bir ağız hijyenine sahip olunması düşünülmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021).

Çalışmamızda 25(OH)D düzeyleri ölçülerek, ağız içi muayeneler yapılarak D vitamininin çürük ile olan doğrudan ilişkisine bakılması amaçlanmıştır. İlgili gen polimorfizmleri ve mutasyonlar genetik testlerle tespit edilerek çürüğün etiyolojisi ile ilgili yeni bulgular elde edilmesi planlanmıştır. Çalışma sonucunda bu bulgulara dayanılarak diş çürüklerine karşı koruyucu bir uygulama olarak serum D vitamini

seviyesinin optimal olmadığı şartlarda D vitamini takviyesinin gerekliliğinin belirlenmesi planlanmıştır.

Bu çalışmada diş çürüklerine sebep olduğu bilinen temel etiyolojik faktörlerin sorgulanmasına ek olarak, multidisipliner bir bakış açısı ile diş çürüklerine karşı koruyucu yeni önlemlerin geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, çürük oluşumunu etkileyen faktörler ile çocukların ve ebeveynlerin ağız diş sağlığı ve D vitamini ile ilgili yaklaşımları, anket soruları ile incelenmiş, yıllık yapılması gereken rutin kan testleri sonuçları, D vitamini düzeyleri ve *VDR* geni varyantlarının varlığı araştırılarak aralarındaki ilişkiler incelenmiştir.

3 yaşındaki sağlıklı bir çocukta genel olarak, tüm süt dişleri sürmüş olup 6 yaşında ilk daimi dişler çıkana kadar ağızda toplam 20 adet süt dişi bulunmaktadır (Logan WHG, 1933). Çalışmamızda dişlerin durumunun doğru şekilde belirlenebilmesi ve çocuklar arasında standardizasyonun sağlanabilmesi amacıyla yaş grubu 3-6 yaş arası olarak belirlenmiştir. Çalışma tasarımı hazırlanırken, aynı yaş grupları üzerinde çalışılan benzer literatür verileri değerlendirilmiştir (Chhonkar ve Arya, 2018; Olczak-Kowalczyk, Kaczmarek, Gozdowski ve Turska-Szybka, 2021; Schroth ve diğerleri, 2013; Seminario ve diğerleri, 2018; van der Tas ve diğerleri, 2018; Williams, Boyle, Mittermuller, Carrico ve Schroth, 2021).

Sistemik olarak sağlıklı 3-6 yaş arası 128 çocuğu değerlendirdiğimiz çalışmamızda, dmft sonuçlarının ve çürüklü çocuk oranlarının yaş ile birlikte istatistiksel olarak anlamlı olarak şekilde arttığı gözlenmiştir. Dişlerin ağızda kalma süresi gibi faktörler göz önüne alındığında, bu sonuç literatür verileri ile uyumlu ve beklenen bir sonuç olarak yorumlanmıştır (Aydınoğlu 2020; Krishnan, Kumar, Ramesh ve Stephen, 2015; Li, Wulaerhan, Liu, Abudureyimu ve Zhao, 2017; Sabbah ve Stewart, 2003).

2018 yılına ait, Türkiye Ağız ve Diş Sağlığı Araştırma Raporu verilerine göre, daha önce bir diş hekimine giden 12 yaş grubu çocukların %22,9'unun, ilk diş hekimi ziyaretlerini 9-10 yaşlarında yaptıkları; çocukların %90,4'ünün de yalnızca bir şikayetleri olduğunda diş hekimine başvurdıkları belirlenmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021). Düzenli diş hekimi kontrolünün ihmal edilmesi, ağız ve diş sağlığı

problemlerinin görülme sıklığını arttıran önemli faktörlerden biridir (Karabekiroğlu, Öncü, Kaplanoğlu ve Ünlü, 2015; Zhan ve diğerleri, 2014). Çalışmamızda da ebeveynlerden öğrendiğimiz bilgiler doğrultusunda, çocukların 6 ayda bir düzenli olarak diş hekimi kontrollerinin yapılma oranının oldukça düşük olduğu görülmüştür. Tüm ebeveynlerin yalnızca %6,3'ünün çocuklarının düzenli diş hekimi kontrolünü yaptırdığı, %14,1'inin 6 aydan fazla aralıklarla kontrol için diş hekimine gittiği, %79,7'sinin ise düzenli kontrol yaptırmadığı görülmüştür. Çürüksüz çocukların %1,6'sı 6 ayda bir düzenli kontrol yaptıtırırken, çürüğü olan grupta %10,9'unun düzenli yaptırdığı görülmüştür. Bu oranların farklı olma nedeninin, çocuklarda çürük varlığında diş hekimine gitme ihtiyacının daha fazla olmasına bağlı olduğu yorumlanabilmektedir. Bunun bir diğer sonucu olarak, ailelerin florlu diş macunu ve flor uygulamalarına yaklaşımı ile ilgili verilen cevapların da değiştiği anlaşılmıştır. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğu için, florlu diş macunu kullanımı ve flor uygulamalarının diş çürüklerine etkisinin ölçüldüğü sorulara verilen cevaplar üzerinden yapılan değerlendirme sonuçları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çürüksüz grupta florlu diş macunu kullanımı ve flor uygulamalarının daha az olduğu görülmekle birlikte, çürüklü grupta problemlili dişlerin tedavisi amacıyla yapılan diş hekimi ziyaretleri sonucu, diş hekimleri tarafından florlu diş macunu kullanımı ve ağız hijyeni uygulamaları açısından bilgilendirme yapıldığı ve bu esnada vernik/jel uygulamasının daha çok yapılmış olabileceği düşünülmektedir.

Ebeveynlerin ağız diş sağlığı ile ilgili yeterli bilgi düzeyine ve diş fırçalama alışkanlığına sahip olmaları, çocuklarını doğru yönlendirmeleri, çocukların diş fırçalama davranışını ve alışkanlıklarını etkilemektedir (Bener, Hoffmann ve Al Darwish, 2013; Phantumvanit ve diğerleri, 2018).

Günümüzde erken çocukluk çağı çürüklerinin engellenmesi için çocukların dişlerinin günde en az iki kez, ebeveyn gözetiminde veya ebeveyn tarafından fırçalanması gerektiği kabul görmektedir (Revision, 2018). Çalışmamızda velilere yapılan anket sonucunda, tüm çocukların sadece %30,5'inin dişlerini günde 2 kez veya daha fazla fırçaladığı öğrenilmiştir. Çürüksüz grupta bu oran %31,3 ile çürüğü olan gruptan daha fazla olmakla birlikte, çürüksüz ve çürüklü gruplar arasında diş fırçalama sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Velilerin anket sorularına verdikleri cevaplar değerlendirildiğinde, çalışmamızda çocukların dişlerinin

%12,5'inin ebeveyn tarafından, %35,2'sinin ebeveyn gözetiminde fırçalandığı görülmüştür. Çocukların büyük çoğunluğunun dişlerini bireysel olarak kendilerinin fırçaladığı belirlenmiştir. Çürüğü olan grupta çocukların %54,7'si, çürüksüz gruptaki çocukların %50,0'si dişlerini kendisi fırçalamaktadır. Çocukların dişlerini kendileri fırçalamaları ile ebeveyn gözetiminde fırçalamaları veya dişlerin ebeveyn tarafından fırçalanması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Diş çürüklerinin oluşumunda direkt etkisi olduğu bilinen şekerli gıdaların tüketilme sıklığı ile ilgili ebeveynlere yönelttiğimiz anket sorularının cevapları değerlendirildiğinde, çürüklü grupta şeker tüketilme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Çürüksüz çocuklarda, hiç şeker tüketmeyenlerin oranı %12,5 iken, çürüklü grupta bu oran %1,6 olarak bulunmuştur. Bu bulgumuz literatür ile benzerlik göstermektedir (Hujuel ve Lingström, 2017; Phantumvanit ve diğerleri, 2018).

D vitamininin de önemli bir parçası olduğu vitaminler, enerji elde etme, büyüme ve hücrel aktiviter için yağ ve karbonhidrat kullanan tüm metabolik reaksiyonlarda işlev gören katalizörlerdir (Dickinson ve Mackay, 2014). Bir prohormon olarak da adlandırılan D vitamini, endokrin, otokrin ve parakrin aktivitelere sahiptir. Temel işlevi olan Ca^{+2} - P^{-3} metabolizmasının düzenlenmesine ek olarak, D vitamini Ca^{+2} ve P^{-3} minerallerinin emilimi, depolanması ve kullanımı açısından önem taşımakta ve D vitamininin birçok sistemik durum ile ilişkisi bulunmaktadır (Gyll ve diğerleri, 2018). D vitamininin kemik ve diş sağlığının korunmasında, immün sistemin desteklenmesinde, kas ve iskelet sistemlerinin uygun şekilde çalışmasında ve birçok hastalığın önlenmesinde etkili olduğu da günümüzde kabul görmüştür (Jeon ve Shin, 2018; T. C. Sağlık Bakanlığı, 2020).

D vitamini, normal kemik mineralizasyonu ve şekillenmesinde de önemli rol oynamaktadır. Bu rolü çene ve dişlerin gelişim aşamalarından itibaren başlamaktadır. Diş oluşumundan sonra da çürük üzerindeki etkilerinin devam ettiği düşünülmektedir (Han ve diğerleri, 2017).

D vitamininin aktif formu olan $1,25(OH)_2D$ 'nin yarılanma ömrü 3-6 saat olmakla birlikte $1,25(OH)_2D$ 'nin aksine $25(OH)D$ 'nin yarılanma ömrü 3 haftadır (Holick,

2006; American Academy of pediatrics, 2009; Watson, 2013). Yine 1,25(OH)₂D'nin plazma konsantrasyonu 16-65 pg/mL civarında iken, 25(OH)D'nin plazma konsantrasyonu seviyesi ng/mL olarak ölçülmektedir (DeLuca, 2004; Watson, 2013). Bu nedenlerle, bizim çalışmamızda da kütle spektrometrisi yöntemiyle serum 25(OH)D ölçümü yapılmıştır.

Özellikle güneş aracılığıyla gelen, UVB radyasyonu etkisiyle deride üretilen, çeşitli besinler veya takviyeler yoluyla alınan D vitamininin eksikliğinin, güneş ışığına yetersiz maruziyeti ve diyet yoluyla D vitamininin yetersiz alımı sonucu görüldüğü bilinmektedir. (Amrein ve diğerleri, 2020; Han ve diğerleri, 2017; Holick, 2006a).

Yeterli serum D vitamini düzeyleri ile ilgili evrensel bir standart bulunmamakla beraber çeşitli çalışmalar da, farklı düzeyler referans alınarak yapılmaktadır. Yapılan birçok çalışmada yeterli düzeydeki D vitamini seviyesi 30 ng/mL olarak rapor edilmiştir (Abreu ve diğerleri, 2016; Almoudi ve diğerleri, 2019; Bischoff-Ferrari, Giovannucci, Willett, Dietrich ve Dawson-Hughes, 2006; Gyll ve diğerleri, 2018; Holick, 2007; Krawiec ve Dominiak, 2021; Reed ve diğerleri, 2017; Schroth ve diğerleri, 2016; Seminario ve diğerleri, 2018; Seminario ve Velan, 2016; Silva ve diğerleri, 2021, 2020; van der Tas ve diğerleri, 2018).

Van Der Tas ve arkadaşlarının yapmış oldukları araştırmada rapor ettikleri ve pek çok çalışmada kullanılan referans değerler;

30 ng/mL optimal,

20-30 ng/mL yetersizlik,

10-20 ng/mL eksiklik,

10 ng/mL altı değerler ciddi eksiklik olarak belirtilmiştir (Kim ve diğerleri, 2018; van der Tas ve diğerleri, 2018; Williams ve diğerleri, 2021; Wójcik ve diğerleri, 2019).

Biz de çalışmamızda literatüre uygun olarak, aynı referans değerlerini temel olarak kullandık.

Literatürde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında kullanılan referans değerlerine benzer şekilde 20 ng/mL altını eksiklik olarak gösteren çeşitli araştırmalar bulunmaktadır (Chhonkar ve Arya, 2018; Ross ve diğerleri, 2011; Zhan ve diğerleri, 2014). Bu nedenle çalışmamızda veriler iki farklı referans aralığına göre

değerlendirilmiş, ancak sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Pavlasen ve arkadaşlarının (2016) yaptığı bir çalışmada ise eksiklik 12 ng/mL, yetersizlik 12-20 ng/mL olarak gösterilmiş, yeterli D vitamini seviyesi ise iki ayrı gruba ayrılarak, 20-30 ng/mL ile 30 ng/mL ve üzeri referans değerlerine göre gruplandırma yapılmıştır (Pavlesen ve diğerleri, 2016). Ciddi eksikliğin 12 ng/mL'den itibaren alındığı diğer çalışmalar da literatürde yer almaktadır (Abreu ve diğerleri, 2016; Akinkugbe, Moreno ve Brickhouse, 2019; Bischoff-Ferrari ve diğerleri, 2006; Gyll ve diğerleri, 2018; Holick, 2007; Küchler ve diğerleri, 2021; Singleton ve diğerleri, 2019).

2011 yılında yapılan bir araştırmada PTH seviyelerini stabilize etmek ve normal Ca^{+2} mevcudiyetini sürdürebilmek için minimum 25(OH)D serum konsantrasyonunun 28 ng/mL olması gerektiği belirlenmiştir (Bashutski ve diğerleri, 2011).

Çalışmamızda, tüm çocukların %12,5'inde ciddi D vitamini eksikliği görülmekle beraber, çocukların %82'sinde D vitamini yetersizliği veya eksikliği olduğu gözlenmiştir. Ortalama D vitamini değerinin 19,19 ng/mL olduğu görülmüştür. D vitamini ile kıyaslandığında ölçülen diğer biyokimyasal değerlerin, çocukların büyük çoğunluğunda referans değerlerine göre normal sınırlar arasında olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda da D vitamini eksikliğinin yaygınlığı görülmektedir (Celep ve Durmaz, 2020; T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2016).

Çalışmamızda D vitamini eksikliği görülen çocukların %81'inin ilave bir D vitamini takviyesi veya multivitamin ile D vitamini desteği almadığı görülmüştür. D vitamini takviyesi alan çocuklar ise normal D vitamini değerleri olan çocukların %69,6'sını oluşturmaktadır. Takviye D vitamini alan ve almayan çocuklar arasında D vitamini düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu bulgumuz Dickinson ve Mackay'nin 2014 yılında yaptıkları çalışma sonucunda elde ettikleri verilerle benzerlik göstermektedir (Dickinson ve Mackay, 2014). Bu veriler D vitamini düzeylerini normal sınırdan tutmak için dengeli beslenmeye ek olarak takviye D vitamini alımının önemini vurgulamaktadır. Özellikle kış aylarında, yeterli güneş

ışığına maruz kalmayan çocuklarda D vitamini desteği önem arz etmektedir. D vitamini oluşumunun ana kaynağı güneş ışığıdır ve gıdalarda buna kıyasla çok az miktarlarda D vitamini bulunmaktadır (T. C. Sağlık Bakanlığı, 2016). Çalışmamızda da D vitamini eksikliği görülen çocukların %76,2'sinin, günlük olarak D vitamini kaynağı olan besin maddelerinden en az birini tükettiği görülmektedir. Yeterli D vitamini seviyelerine sahip çocuklarda ise bu oran %78,3'tür. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Seminario ve Velan'ın (2016) yapmış oldukları araştırmada, D vitamini eksikliği ile yaş, cinsiyet, ten renginin ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Seminario ve Velan, 2016). Koyu ten rengine sahip, yaşadığı coğrafi konum nedeniyle az miktarda güneşe maruz kalan, sınırlı dış mekan aktivitesi yapan veya kısıtlı hareket kabiliyeti olan kişiler ile düşük sosyo-ekonomik seviye ve kötü beslenme alışkanlığına sahip olan kişilerin D vitamini eksikliği açısından yüksek riskli grupta yer aldığı ve günlük en az 600 IU takviye D vitamini almaları gerektiği rapor edilmiştir (Grant, 2011; Schroth ve diğerleri, 2013; Uday ve Högl, 2017).

D vitamininin Ca^{+2} - P^{-3} mekanizması üzerindeki etkisi bilinmemekte (Davit-Béal, Gabay, Antoniolli, Masle-Farquhar ve Wolikow, 2014; Parthasarathy ve diğerleri, 2016; Seminario ve Velan, 2016) ve D vitamini eksikliği çocuklarda kemik gelişimini etkileyen ve ciddi dişsel komplikasyonlara sebep olabilen raşitizm hastalığının yaygın nedeni olabilmektedir (Davit-Béal ve diğerleri, 2014). Kanada'da yapılan bir çalışmada yaygın erken çocukluk çağı çürükleri bulunan çocuklarda, düşük serum Ca^{+2} seviyeleri tespit edilmiştir (Schroth ve diğerleri, 2013). Çalışmamızda ise D vitamini düzeylerinin serum Ca^{+2} ve P^{-3} değerleri üzerinde direkt ölçülebilir bir etkisi olmadığı saptanmıştır.

Bener ve arkadaşlarının (2013) yapmış oldukları bir çalışmada, D vitamini eksikliğinin, çürüklü çocuklarda ve kadınlarda daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir (Bener ve diğerleri, 2013). Çalışmamızda yapılan korelasyon analizinde, D vitamini seviyesi ve diğer değişkenler (Ca^{+2} , P^{-3} , HMG, ALP, cinsiyet, yaş) arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. D vitamini seviyesi ve dmft arasındaki korelasyon analizinde negatif yönde bir korelasyon olduğu tespit edilmiş ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İsviçre'de

yapılan bir çalışmada da yapılan korelasyon analizinde, elde ettiğimiz bulgulara benzer şekilde düşük D vitamini seviyesi ile diş çürükleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Gyll ve diğerleri, 2018). Kim ve arkadaşları (2018) tarafından yapılan bir diğer çalışmada da, diş çürükleri ve D vitamini seviyesi arasında negatif yönde bir korelasyon bulunmuş olup, aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Kim ve diğerleri, 2018).

Çalışmamızda diş çürüğü ve D vitamini seviyesi ilişkisi araştırılmış olup benzer şekilde düşük D vitamini seviyesi ile diş çürükleri arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (Almoudi ve diğerleri, 2019; Chhonkar ve Arya, 2018; Gyll ve diğerleri, 2018; Kim ve diğerleri, 2018; Pavlesen ve diğerleri, 2016; Schroth ve diğerleri, 2016; Schroth ve diğerleri, 2013; Seminario ve diğerleri, 2018; Williams ve diğerleri, 2021; Zhou, Zhou ve Shi, 2020). 20 ng/mL ve üzeri D vitamini seviyesinin yeterli kabul edildiği farklı çalışmalarda, yetersiz D vitamini seviyeleri ile diş çürükleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (Almoudi ve diğerleri, 2019; Chhonkar ve Arya, 2018). Bununla birlikte Gyll ve arkadaşları (2018) ile Kim ve arkadaşlarının (2018) yaptıkları çalışmalarda elde ettikleri bulgulara benzer şekilde (Gyll ve diğerleri, 2018; Kim ve diğerleri, 2018), bizim çalışmamızda da 20 ng/ml'yi referans olarak yaptığımız karşılaştırmada, çürüksüz grupta yeterli D vitamini seviyesine sahip olan çocukların oranının %21,9, çürüklü grupta yeterli D vitamini seviyesine sahip çocukların oranının ise %18 olduğu, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.

Schroth ve arkadaşlarının (2016) optimal D vitamini seviyesini 30 ng/ml kabul ederek yaptıkları çalışmanın sonucunda diş çürüklerinin önlenmesinde, D vitamininin de önleyici bir faktör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Schroth ve diğerleri, 2016b). Kanada'da yapılan çalışmalarda diş çürükleri ile D vitamini ve Ca^{+2} düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Schroth ve diğerleri, 2013; Williams ve diğerleri, 2021). Schroth ve arkadaşları bu çalışmalarında, şiddetli erken çocukluk çağı çürüğü görülen çocuklarda, çürüksüz çocuklara göre serum D vitamini, Ca^{+2} , albümin ve PTH seviyelerinde anlamlı derecede ilişki olduğunu göstermişlerdir (Schroth ve diğerleri, 2013). Çalışmamızda 30 ng/ml'yi optimal seviye olarak kabul ederek yaptığımız incelemede ise, çürüksüz gruptaki çocukların optimal D vitamini seviyesine sahip olma oranı %21,9 bulunmuşken, çürüklü grupta bu oran %14,1'e

düşmüştür. Ancak çürüksüz ve çürüklü çocuklar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Amerika’da yapılan bir çalışmada da D vitamini ve çürük ilişkisi olduğu bildirilmekle birlikte, sonuçların ikna edici olmadığı belirtilmiştir (Akinkugbe ve diğerleri, 2019).

2021 yılında yapılmış bir diğer çalışmada, daimi dentisyonda diş çürükleri ile D vitamini arasında ilişki bulunmuşken, karışık dişlenme döneminde D vitamini ve diş çürükleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Silva ve diğerleri, 2021). Bener ve arkadaşlarının 2013 yılında 7-12 yaş çocuklarda yaptıkları bir çalışmada D vitamini düzeyleri ve diş çürüğü prevalansı değerlendirilmiş, çürük prevalansının D vitamini eksikliği olan çocuklarda %59 olduğu, optimal D vitamini düzeyine sahip çocuklarda ise %41 olduğu belirtilmiştir (Bener ve diğerleri, 2013). Williams ve arkadaşlarının (2021), 3 yaş altı çocuklarda yaptıkları, süt dişlerinde görülen diş çürükleri ve D vitamini seviyesi arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir çalışmada, aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Williams ve diğerleri, 2021). Almanya’da yapılan bir çalışmada, çocuklarda süt dişlenmede, diş çürüklerinden korunma amacıyla flor ve D vitamini takviyelerinin kullanımı önerilmiştir. Aynı çalışmada daimi dişlenmede D vitamini ve flor takviyeleri ile diş çürükleri arasında ilişki bulunmamıştır (Kühnisch ve diğerleri, 2017). Hollanda’da ise çalışmamıza benzer şekilde süt dişlenme döneminde yapılan bir çalışmada da, D vitamini eksikliği ve diş çürükleri arasında zayıf bir ilişki bulunmuş olup, bizim çalışmamızın sonucunda olduğu gibi bu çalışmada da diş çürüklerinden korunmak amacıyla D vitamini takviyesi alımının önerilemeyeceği belirtilmiştir (Navarro ve diğerleri, 2021).

Seminario ve arkadaşları (2018) yaptıkları çalışma sonucunda, suboptimal ve altı (20 ng/mL ve altı) D vitamini seviyesine sahip özel bakım ihtiyacı olan çocuklarda, çürük görülme oranının iki kat arttığını göstermişlerdir. Özel bakım ihtiyacı olan bu çocuklarda erken çocukluk çağı çürüğü ile D vitamini eksikliği arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir (Seminario ve diğerleri, 2018).

Literatürde incelenen bu çalışmalarla birlikte, bazı araştırmalarda diş çürükleri ve D vitamini eksikliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Dudding, Thomas, Duncan, Lawlor ve Timpson, 2015; MacKeown, Cleaton-Jones ve Fatti, 2003). D vitamini düzeyleri veya D vitamini takviyesi alımı ile diş çürükleri arasında ilişki

olmadığı, Pavlesen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gösterilmiştir (Pavlesen ve diğerleri, 2016). Dudding ve arkadaşlarının (2015) 38-91 ay arası çocuklarda yaptıkları bir diğer çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde düşük D vitamini seviyesi ile çürük varlığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Dudding ve diğerleri, 2015). Hujoel ve arkadaşlarının (2013) sistematik derlemeleri inceleyerek yaptıkları bir meta-analiz çalışmasının sonucunda, bulgularımıza benzer şekilde, bazı çalışmalarda diş çürükleri ve D vitamini seviyeleri arasında bir ilişki olduğu görülmekle birlikte, doğrudan anlamlı bir ilişki kurmanın zor olacağı belirtilmektedir (Hujoel, 2013).

D vitamini takviyesinin çürük başlangıcını ve ilerlemesini önleyebildiği, bu nedenle, diş çürüğü riski taşıyan çocuklara D vitamini takviyesi önerilmesinin, ciddi erken çocukluk çağı çürüklerinin genel prevalansını azaltabileceği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (Olczak-Kowalczyk ve diğerleri, 2021; Uwitonze ve diğerleri, 2020; Wójcik ve diğerleri, 2019). Diğer bir çalışmada yüksek çürük riski bulunan çocuklarda D vitamini takviyesi tavsiye edilebileceği söylenmektedir (Schroth ve diğerleri, 2013). Bu konuda yeterli kanıt olmamakla birlikte, bizim çalışmamızın bulgularına göre de çürük önleme amacıyla D vitamini takviyesi alımı gerekli değildir.

İtalya’da 2020 yılında yapılan farklı bir sistematik derleme ve meta-analizin sonucunda, genel anlamda, D vitamini dahil diğer vitaminler ile diş eti, periodontal doku ve sert diş dokularının patolojileri arasında zayıf bir ilişki olduğu bildirilmiştir. D vitamini ile olan ilişkilerin olduğu çalışmalar bildirilmekle beraber, yetersiz kanıtların görüldüğü ve uzun dönemli yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Cagetti ve diğerleri, 2020). 2014 yılında yapılan diğer bir çalışmada da diş çürükleri ve D vitamini seviyesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Zhan ve diğerleri, 2014). 5-12 yaş arası çocuklarda D vitamini eksikliği ve çürük ilişkisinin incelendiği bir diğer çalışmada, D vitamini eksikliği referans değeri, çalışmamıza benzer şekilde 30 ng/mL olarak alınmış olup, arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Herzog, Scott, Hujoel ve Seminario, 2016). Çalışmamız sonucunda, D vitamini eksikliği veya yetersizliği ile diş çürüklerinin görülme sıklığı arasında direkt bir ilişki bulunamamıştır. Elde ettiğimiz sonuçlara göre D vitamini eksikliği durumunda, diş çürükleri artmakla birlikte, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Literatürdeki diğer çalışmalar ve yaptığımız bu çalışma göz önüne alındığında multifaktöriyal bir hastalık olan diş çürüğü ile D vitamini seviyesi arasında tam olarak ilişkinin var olduğunu söyleyebilmek için ilave çalışmalara ihtiyaç duyulmakta ve konu güncelliğini korumaktadır.

Çalışma verilerinin toplanması sonunda, yaptığımız post-hoc güç analizinde, gücümüzün tek yönlüde %63'e, çift yönlüde %50'ye düştüğü görülmüştür. Yapılacak yeni çalışmalarda daha küçük etki ile, daha yüksek sayıda çocuk üzerinde değerlendirmelerin yapılması önerilmektedir.

D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)₂D, biyolojik etkisini, nükleer reseptörü olan *VDR* genine bağlanarak göstermektedir (Akın ve diğerleri, 2017). Vücuttaki çoğu doku ve hücre *VDR* genine sahiptir. Bunların çoğu 25(OH)D'yi, 1,25(OH)₂D'ye dönüştürmek için enzimatik mekanizma ile çalışmaktadır (Holick, 2007; Lopez ve diğerleri, 2021; Palacios, Joshipura ve Willett, 2009; Yang, Ma, Zhang, Fan ve Wang, 2012).

Kemik ve Ca⁺² metabolizmasını kontrol eden D vitamini prohormonunun etki mekanizmasının düzenlenmesini sağlayan *VDR*, farklı genlerin transkripsiyonunu kontrol ederek bu görevini gerçekleştirmektedir (Al Mheid ve diğerleri, 2013; Mithal ve Gladwin, 2021; Mizwicki ve Norman, 2009; Narvaez ve diğerleri, 2001; Szodoray ve diğerleri, 2008). *VDR*, 1,25(OH)₂D'nin bağlanmasıyla, Ca⁺² dengesini sağlayacak olan proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunu sağlamaktadır (Elaroussi ve diğerleri, 1994; Ferrari ve diğerleri, 1998). *VDR* geninde mutasyon görülen hastalarda düşük serum Ca⁺² ve P⁻³, yüksek PTH ve ALP değerleri olduğu gözlenmiştir. Bu hastalarda 1,25(OH)₂D değerlerinin oldukça yüksek olabildiği belirtilmiştir (Bikle ve Christakos, 2020). Bizim çalışmamızda ise serum Ca⁺² ve P⁻³ ve ALP değerleri ile D vitamini eksikliği arasında bir ilişki bulunamamıştır.

VDR geni ve D vitamininin kanser, otoimmün hastalıklar, diyabet, bulaşıcı hastalıklar, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar dahil birçok kronik hastalığın oluşma ve ilerleme riskini azaltmada büyük rol oynadığı rapor edilmiştir (Holick, 2007; Lopez ve diğerleri, 2021; Palacios ve diğerleri, 2009; Yang ve diğerleri, 2012). 2012 yılında yapılan bir çalışmada *VDR* geni polimorfizmleri ile oral kavite

karsinomları arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir (Malodobra-Mazur ve diğerleri, 2012).

Oldukça polimorfik bir gen olduğu bilinen *VDR* genine ait 470 SNP polimorfizmi olduğu bildirilmiştir (Yang ve diğerleri, 2012). Çalışmalarda sıklıkla kullanılan *VDR* geni polimorfizmleri FokI (rs2228570), BsmI (rs11544410), ApaI (rs7975232) ve TaqI (rs731236)'dır (Jakubowska-pietkiewicz ve Klich, 2013; Ruiz-Ballesteros, Meza-Meza, Vizmanos-Lamotte, Parra-Rojas ve de la Cruz-Mosso, 2020). Dayangaç ve arkadaşlarının (2002) yaptıkları çalışmada Türk popülasyonunda *VDR* geni polimorfizmleri incelenmiş ve sıklıkla görülen FokI, ApaI ve TaqI polimorfizmleri üzerinde durulmuştur (Dayangaç ve diğerleri, 2002). Biz de çalışmamızda incelediğimiz gen bölgeleri arasında, FokI, TaqI ve ApaI polimorfizmlerini tespit ettik.

D vitamini düzeylerinin ve *VDR* geni polimorfizmlerinin, çürük oluşumunu etkileyen faktörler arasında olup olmadığını araştıran bir çok çalışma bulunmaktadır (Theodoratou, Tzoulaki, Zgaga ve Ioannidis, 2014; Wójcik ve diğerleri, 2019).

2021 yılında yayınlanan bir meta-analiz ve sistematik derlemede ApaI, FokI, TaqI, BsmI ve BglI polimorfizmleri sonuçları değerlendirilmiş ve sadece FokI polimorfizmi ve diş çürükleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Sadeghi ve diğerleri, 2021). 2017 yılında yapılan diğer bir çalışmada da FokI polimorfizmi ve diş çürüğü arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir (Yu, Jiang, Sun, Kong ve Chen, 2017). Madalena ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları çalışmada *VDR* geni polimorfizmleri (FokI ve BglI) ve serum D vitamini seviyeleri ile çürük arasında ilişki bulunamamıştır (Madalena ve diğerleri, 2020). Çalışmamızda, 26 hastanın sadece 2 tanesinde FokI polimorfizmi gözlenmemiş olup, tüm hastaların %40'ında tek allelde, %52'sinde ise iki allelde de ApaI polimorfizmi tespit edilmiştir. Çürüksüz ve çürüklü gruplar arasındaki oranlar incelendiğinde sonuçların benzer olduğu görülmüştür.

Farklı araştırmalarda BsmI ve ApaI polimorfizmleri ile diş çürükleri arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir (Cumhur ve diğerleri, 2018). Bu çalışmada, 26 hastanın 3'ünde ApaI polimorfizmi gözlenmemiş olup, tüm hastaların %61,6'sında tek allelde, %26,9'unda ise iki allelde de ApaI polimorfizmi tespit edilmiştir. Çürüksüz ve çürüklü gruplar arasındaki oranlar incelendiğinde sonuçların benzer olduğu görülmüştür.

2021 yılında yapılan diğ er bir meta-analizde ise TaqI polimorfizmi ve diş çürükleri arasında anlamlı fark olduğu gösterilmiştir (Lei, Tian ve Xia, 2021). Çoğulu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, diş çürükleri ile TaqI polimorfizmi arasında ilişki olabileceği gösterilmiş, diğ er polimorfizmler ile ilişki bulunmadığı rapor edilmiştir (Cogulu ve diğçerleri, 2016). Hu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da TaqI polimorfizmi ve diş çürükleri arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir (Hu ve diğçerleri, 2015). TaqI polimorfizminin çürük insidansını etkilemediğini gösteren diğ er bir çalışmada, *VDR* geninin çürük oluşum süreci üzerinde etkisi olabileceği belirtilmiştir (Protyusha ve Sundharam, 2021). Holla ve arkadaşlarının yaptığı farklı bir çalışmada ise, *VDR* geni TaqI polimorfizmi ile diş çürükleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Izakovicova Holla ve diğçerleri, 2017).

5.1. Güçlü Yönler ve Kısıtlılıklar

Süt dişleri ve daimî dişler ve D vitamini ilişkisi ile ilgili yapılan farklı çalışmalar incelenerek, çalışmamıza katılan çocuklar, sadece süt dişlenme dönemindeki çocuklar arasından seçilmiştir. Yaş aralığı 3-6 yaş arası olarak sınırlandırılmıştır. Bu şekilde çalışmaya katılan çocuklar arasında standardizasyon sağlanması hedeflenmiştir.

Yaz ve kış aylarında, çocukların güneş görme oranlarındaki değişiklikler göz önüne alınarak, çalışmamızda tüm veriler kış ayları içinde toplanarak, çalışmaya katılan çocukların benzer dönemlerdeki D vitamini değerleri ölçülmüştür.

Literatürde bazı çalışmalarda D vitamini ve cinsiyet arasındaki ilişkinin varlığı göz önünde bulundurulmuştur. Çalışmamızda gruplar arasında cinsiyetlerin eşit olması, bu veriler ışığında standardizasyonun sağlanması açısından önemli görülmüştür.

Polimorfizmlerin hastalıklarla olan ilişkisini inceleyen çeşitli çalışmalarda kullanılan olgu ve kontrol grubundaki kişilerin etnik kökeni önemlidir. Genetik çeşitlilik, etnik grup farklılıklarında allel sıklıklarının farklı olmasına ve farklı hastalık risklerinin ortaya çıkmasına sebep olur. Dolayısıyla görülen polimorfizmlerin hastalık üzerindeki etkileri de çalışma grubundaki kişilerin etnik kökenine bağlı olarak değişebildiği bilinmektedir. Çalışmamız Türkiye’de aynı bölgedeki çocuklar üzerinde yapılmıştır. Bu durum göz önüne alındığında yeni çalışmalarda farklı etnik kökenlerin de değerlendirilmesi dikkate alınabilir.

Çalışmamıza katılacak çocuklar seçilirken, kan değerlerinde değişikliğe sebep olabilecek ve oral hijyen alışkanlıklarını değiştirebilecek, kronik hastalıklar ve fiziksel engel durumları göz önünde bulundurularak, dahil edilme kriterleri içerisine alınmıştır.

Çalışmamızda kesitsel çalışmaların genel kısıtlılıklarıyla karşılaşmıştır. Bu araştırmalarda toplum sadece belirli bir zaman kesitinde, neden-sonuç ilişkisi ile incelendiği için elde edilen nedensel ilişkiler kohort araştırmalarında elde edilenler kadar güvenilir değildir. Bu çalışmada da çocukların ölçüm anındaki değerleri ile çürük ve çürük riskleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Bu nedenle, çalışmaya dahil edilen çocukların, çalışmaya katılmadan önce, diş çürüklerine bağlı şikayetleri

nedeniyle, diş hekimine başvurmaları sonucu ağız bakım önerilerini çürüksüz çocuklarla kıyaslandığında daha yüksek oranda almış olabileceği düşünölmektedir. Bu durumun çalışmamızda elde edilen anket verilerinde, beklenen sonuçların yeterince gözlenememesine neden olmuş olabileceği yorumlanmaktadır.

Çalışma verilerinin toplanması sonunda, yaptığımız post-hoc güç analizi sonucunda yapılacak yeni çalışmalarda daha küçük etki ile, daha fazla sayıda çocuk üzerinde değerdendirmelerin yapılması önerilmektedir.

Çalışmamızda benzer çalışmalardan farklı olarak, Sanger sekanslama yöntemi ile DNA dizi analizi yapılarak gendeki varyasyonları saptamak amaçlanmıştır. Bu nedenle diğdr polimorfizm çalışmalarına kıyasla çocuk sayısı daha limitli tutulmuş olup, bu çalışmamızı diğdr çalışmalardan ayırmakla birlikte, *VDR* geninin mutasyonlar açısından iyi korunan bir gen olduğunu da bize göstermiştir. Çürüksüz ve çürüklü çocukların hiçbirinde gen üzerinde bir mutasyona rastlanmamış olması bu durumu açıklayabilir.

6. Sonuç ve Öneriler

D vitamini düzeyleri ve *VDR* geni ile diş çürükleri arasındaki ilişkinin incelendiği bu tez çalışmasında;

- D vitamini seviyelerinin, çürüksüz grup çocuklarda, çürüklü olanlara göre daha yüksek olduğu görülmekle birlikte, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
- Bu sonuca dayanarak çürük oluşumu veya gelişiminin önlenmesi amacıyla profilaktik amaçlı D vitamini takviyesi kullanımının anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır.
- Çürüklü ve çürüksüz grup çocuklarda, *VDR* geni üzerinde 8 ekzonda ve ekzon-intron bileşkelerinde mutasyona rastlanmamıştır.
- *VDR* geni üzerinde tespit edilen ApaI, FokI ve TaqI polimorfizmleri çürüksüz ve çürüklü bireylerde benzer oranlarda görülmüştür.

Temel amaçlarımıza yönelik incelenen bulguların dışında, çalışmamızda;

- Yapılan korelasyon analizi sonucunda, D vitamini ve diğer biyokimyasal veriler arasında direkt gözlenebilir bir ilişki kurulamayacağı düşünülmektedir.
- Ebeveynlerin ağız ve diş sağlığı ile ilgili bilgi düzeyleri ve yaklaşımları ölçülmüş ve sonuçlar değerlendirildiğinde, koruyucu diş hekimliği ve ağız sağlığı alanında eğitimin önemli olduğu düşünülmektedir.

Bu tez çalışmasında elde edilen verilere göre, multifaktöriyel bir hastalık olan diş çürükleri ve D vitamini eksikliği arasında direkt bir ilişki kurulamamaktadır. Bu alanda daha fazla çalışma yapılarak, çürük oluşumuna etki eden faktörler açısından farklı değerlendirmeler yapılması önerilmektedir. Ayrıca daha düşük etki büyüklüğünde güç analizleri yapılarak, çalışma gruplarındaki kişi sayıları arttırılarak, yeni vaka-kontrol çalışmaları yapılarak konunun irdelenmesi tavsiye edilebilir.

Toplumsal diş çürüklerinden korunması amacıyla, topluma ağız ve diş sağlığı bakımına önem verilmesi, florlu macun ve diğer koruyucu uygulamaların kullanılması, şeker tüketiminin kısıtlanması ve sağlıklı beslenilmesi açısından eğitim verilmesinin,

bireylerin düzenli diş hekimi kontrollerinin gerekliliği konusunda bilgilendirilmesinin önemli olduğu çalışmamızda vurgulanmıştır.

D vitamini ile ilgili yapılacak gelecek çalışmalarda, kişilerin güneş görme süreleri, etnik kökenleri gibi ilave parametreleri eklenebileceği, diş çürükleri, periodontal yaklaşım, dişlerde hipomineralizasyon varlığı ile değerlendirilebileceği ve çürük riski açısından değerlendirilebileceği düşünölmektedir.



7. Kaynaklar

- Abreu, O. J., Tatakis, D. N., Elias-Boneta, A. R., López Del Valle, L., Hernandez, R., Pousa, M. S. ve Palacios, C. (2016). Low vitamin D status strongly associated with periodontitis in Puerto Rican adults. *BMC Oral Health*, 16(1), 1–5. doi:10.1186/s12903-016-0288-7
- Ahmed, H. S., Ahmed, G. S. ve Maktoof, Z. A. (2020). Association of vitamin D and dental caries in children in Basra. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 12(04), 1–7. doi:10.31838/ijpr/2020.12.04.528
- Akinkugbe, A. A., Moreno, O. ve Brickhouse, T. H. (2019). Serum cotinine, vitamin D exposure levels and dental caries experience in U.S. adolescents. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 47(2), 185–192. doi:10.1111/cdoe.12442
- Akın, F. E., Güleç Ceylan, G., Demirezer Bolat, A., Tayfur Yürekli, Ö., Mustafa, T., Selvi, E., ... Ersoy, O. (2017). Vitamin D reseptör gen polimorfizmi ile primer biliyer siroz ilişkisi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 25(6), 106–109. doi:10.17941/agd.351668
- Al Mheid, I., Patel, R. S., Tangpricha, V. ve Quyyumi, A. A. (2013). Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? *European Heart Journal*, 34(48), 3691–3698. doi:10.1093/eurheartj/eh166
- Almoudi, M. M., Hussein, A. S., Abu Hassan, M. I. ve Schroth, R. J. (2019). Dental caries and vitamin D status in children in Asia. *Pediatrics International*, 61(4), 327–338. doi:10.1111/ped.13801
- Ambrish, M. ve Gladwin, R. S. (2021). Vitamin D and cardiovascular health. *Clinical Nutrition*, 40(5), 2946–2957. doi:10.1016/j.clnu.2020.12.025
- American Academy of Pediatrics. (2009). Long-term Follow-up Care for Pediatric Cancer Survivors. *Pediatrics*, 123(3), 906–915. doi:10.1542/peds.2008-3688
- Amrein, K., Scherkl, M., Hoffmann, M., Neuwersch-Sommeregger, S., Köstenberger, M., Tmava Berisha, A., ... Malle, O. (2020). Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(11), 1498–1513. doi:10.1038/s41430-020-0558-y
- Antonenko, O., Bryk, G., Brito, G., Pellegrini, G. ve Zeni, S. N. (2015). Oral health in young women having a low calcium and vitamin D nutritional status. *Clinical Oral Investigations*, 19(6), 1199–1206. doi:10.1007/s00784-014-1343-x
- Aspray, T. J., Bowring, C., Fraser, W., Gittoes, N., Javaid, M. K., Macdonald, H., ...

- Francis, R. M. (2014). National osteoporosis society vitamin D guideline summary. *Age and Ageing*, 43(5), 592–595. doi:10.1093/ageing/afu093
- Atapattu, N., Shaw, N. ve Högler, W. (2013). Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. *Pediatric Research*, 74(5), 552–556. doi:10.1038/PR.2013.139
- Audí, L., García-Ramírez, M. ve Carrascosa, A. (1999). Genetic determinants of bone mass. *Hormone Research in Paediatrics*, 51(3), 105–123. doi:10.1159/000023343
- Aydınoglu, S. ve Kuşgöz, A. (2020). Trabzon ilinde, 3-6 yaş grubu çocuklarda erken çocukluk çağı çürüğü prevalansı ve ilişkili risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 29(4), 589–596. doi:10.17567/ataunidfd.554428
- Baker, A. R., McDonnell, D. P., Hughes, M., Crisp, T. M., Mangelsdorf, D. J., Haussler, M. R., ... O'Malley, B. W. (1988). Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(10), 3294–3298. doi:10.1073/pnas.85.10.3294
- Bashutski, J. D., Eber, R. M., Kinney, J. S., Benavides, E., Maitra, S., Braun, T. M., ... McCauley, L. K. (2011). The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes. *Journal of Dental Research*, 90(8), 1007–1012. doi:10.1177/0022034511407771
- Bener, A., Hoffmann, G. ve Al Darwish, M. (2013). Vitamin D deficiency and risk of dental caries among young children: A public health problem. *Indian Journal of Oral Sciences*, 4(2), 75. doi:10.4103/0976-6944.119937
- Bikle, D. ve Christakos, S. (2020). New aspects of vitamin D metabolism and action — addressing the skin as source and target. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(4), 234–252. doi:10.1038/s41574-019-0312-5
- Bikle, D. D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & Biology*, 21(3), 319–329. doi:10.1016/j.chembiol.2013.12.016
- Bischoff-Ferrari, H. A., Giovannucci, E., Willett, W. C., Dietrich, T. ve Dawson-Hughes, B. (2006). Erratum: Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *American Journal of Clinical Nutrition*, 84(5), 1253.

- Botelho, J., Machado, V., Proença, L., Delgado, A. S. ve Mendes, J. J. (2020). Vitamin D Deficiency and Oral Health: A Comprehensive Review. *Nutrients*, 12(5), 1471. doi:10.3390/nu12051471
- Bouillon, R. (2015). *Vitamin D: From photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications*. *Endocrinology: Adult and Pediatric* (Seventh Ed., C. 1–2). Elsevier Inc. doi:10.1016/B978-0-323-18907-1.00059-7
- Bozkaya, Ö. (2009). Klinisyenler için mutasyon ve polimorfizm. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi*, 18(2), 47–53.
- Brot, C., Vestergaard, P., Kolthoff, N., Gram, J., Hermann, A. P. ve Sørensen, O. H. (2001). Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. *British Journal of Nutrition*, 86(S1), S97–S103. doi:10.1079/bjn2001345
- Byrdwell, W. C., DeVries, J., Exler, J., Harnly, J. M., Holden, J. M., Holick, M. F., ... Wolf, W. R. (2008). Analyzing vitamin D in foods and supplements: Methodologic challenges. *American Journal of Clinical Nutrition*, 88(2), 554–557. doi:10.1093/ajcn/88.2.554s
- Cagetti, M. G., Wolf, T. G., Tennert, C., Camoni, N., Lingström, P. ve Campus, G. (2020). The role of vitamins in oral health. A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(3). doi:10.3390/ijerph17030938
- Carlberg, C. (2017). Endocrine functions of vitamin D. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 453, 1–2. doi:10.1016/j.mce.2017.06.025
- Castro, A. L. S., Vianna, M. I. P. ve Mendes, C. M. C. (2018). The knowledge and use of population-based methods for caries detection. *BMC Oral Health*, 18(1), 153. doi:10.1186/s12903-018-0612-5
- Cavallari, T., Arima, L. Y., Ferrasa, A., Moysés, S. J., Tetu Moysés, S., Hirochi Heraí, R. ve Iani Werneck, R. (2019). Dental caries: Genetic and protein interactions. *Archives of Oral Biology*, 108, 104522. doi:10.1016/j.archoralbio.2019.104522
- Celep, G. ve Durmaz, Z. (2021). Bir halk sağlığı sorunu: Çocuk sağlığı izleminde D vitamini. *Pamukkale Medical Journal*, 14(1), 63–70. doi:10.31362/patd.753792
- Chhonkar, A. ve Arya, V. (2018). Comparison of vitamin D level of children with severe early childhood caries and children with no caries. *International Journal*

- of Clinical Pediatric Dentistry*, 11(3), 199–204. doi:10.5005/jp-journals-10005-1511
- Cockburn, F., Belton, N. R., Giles, M. M., Brown, J. K., Turner, T. L., Wilkinson, E. M., ... Pocock, S. J. (1980). Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *British Medical Journal*, 281(6232), 11–14. doi:10.1136/bmj.281.6232.11
- Cogulu, D., Onay, H., Ozdemir, Y., Aslan, G. I., Ozkinay, F. ve Eronat, C. (2016). The role of vitamin D receptor polymorphisms on dental caries. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 40(3), 211–214. doi:10.17796/1053-4628-40.3.211
- Cumhur, Y. E., Eken, A. K. F., Tez, S., Tip, T., Do, M. A. N. ve Ulucan, K. (2018). *D vitamini reseptörü ve D vitamini bağlayıcı protein gen polimorfizmlerinin ağız ve diş sağlığı üzerine etkisi. TEZ.*
- Davit-Béal, T., Gabay, J., Antonioli, P., Masle-Farquhar, J. ve Wolikow, M. (2014). Dental complications of rickets in early childhood: Case report on 2 young girls. *Pediatrics*, 133(4), 1077–1081. doi:10.1542/peds.2013-0733
- Dayangaç, D., Özaydın, E., Gerçeker, F., Coşkun, T. ve Yurter, H. (2002). Sağlıklı Türk populasyonunda vitamin D reseptör (VDR) gen polimorfizm analizi. *Türk Biyokimya Dergisi*, 27(1), 11–16.
- DeLuca, H. F. (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(6), 1689S-1696S. doi:10.1093/ajcn/80.6.1689S
- Dickinson, A. ve Mackay, D. (2014). Health habits and other characteristics of dietary supplement users: A review. *Nutrition Journal*, 13(1), 1–8. doi:10.1186/1475-2891-13-14
- Dudding, T., Thomas, S. J., Duncan, K., Lawlor, D. A. ve Timpson, N. J. (2015). Re-Examining the Association between Vitamin D and Childhood Caries. *PLoS ONE*, 10(12), 1–13. doi:10.1371/journal.pone.0143769
- Ekmekçi, A. (2021). *Tıbbi biyoloji ve genetik. Gazi Kitabevi.*
- Elaroussi, M. A., Prahl, J. M. ve DeLuca, H. F. (1994). The avian vitamin D receptors: primary structures and their origins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(24), 11596–11600. doi:10.1073/pnas.91.24.11596
- Erdur, C. B., Kafes, C., Özbek, E. ve Genel, F. (2017). A harmless clinical condition presenting with dramatic elevation of alkaline phosphatase: benign transient hyperphosphatasemia of childhood. *The Journal of Tepecik Education and*

- Research Hospital*, 27(1), 61–64. doi:10.5222/terh.2017.061
- Fejerskov, O. (2004). Changing paradigms in concepts on dental caries: Consequences for oral health care. *Caries Research*, 38(3), 182–191. doi:10.1159/000077753
- Feldman, D. ve J Malloy, P. (2014). Mutations in the vitamin D receptor and hereditary vitamin D-resistant rickets. *Bonekey Reports*, 3, 510. doi:10.1038/bonekey.2014.5
- Ferrari, S., Bonjour, J.-P. ve Rizzoli, R. (1998). The vitamin D receptor gene and calcium metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 9(7), 259–265. doi:10.1016/S1043-2760(98)00065-4
- Ferrari, S. L. ve Rizzoli, R. (2005). Gene variants for osteoporosis and their pleiotropic effects in aging. *Molecular Aspects of Medicine*, 26(3), 145–167. doi:10.1016/j.mam.2005.01.002
- Food and Drug Administration. (2016). Food Additives Permitted for Direct Addition to Food for Human Consumption; Vitamin D2 and Vitamin D3. *federal regester*, 81(137), 46578–46582. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2016-07-18/pdf/2016-16738.pdf> adresinden erişildi.
- Gennari, L., Becherini, L., Falchetti, A., Masi, L., Massart, F. ve Brandi, M. L. (2002). Genetics of osteoporosis: Role of steroid hormone receptor gene polymorphisms. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 81(1), 1–24. doi:10.1016/S0960-0760(02)00043-2
- Gil, Á., Plaza-Díaz, J. ve Mesa, M. D. (2018). Vitamin D: Classic and novel actions. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 72(2), 87–95. doi:10.1159/000486536
- Goodman, J. R., Gelbier, M. J., Bennett, J. H. ve Winter, G. B. (1998). Dental problems associated with hypophosphataemic vitamin D resistant rickets. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 8(1), 19–28. doi:10.1046/j.1365-263x.1998.00059.x
- Grant, W. B. (2011). A review of the role of solar ultraviolet-B irradiance and vitamin D in reducing risk of dental caries. *Dermato-Endocrinology*, 3(3), 193–198. doi:10.4161/derm.3.3.15841
- Gyll, J., Ridell, K., Öhlund, I., Karlsland Åkeson, P., Johansson, I. ve Lif Holgerson, P. (2018). Vitamin D status and dental caries in healthy Swedish children. *Nutrition Journal*, 17(1), 11. doi:10.1186/s12937-018-0318-1

- Han, F. F., Lv, Y. L., Gong, L. L., Liu, H., Wan, Z. R. ve Liu, L. H. (2017). VDR Gene variation and insulin resistance related diseases. *Lipids in Health and Disease*, 16(1), 1–12. doi:10.1186/s12944-017-0477-7
- Haussler, M. R., Whitfield, G. K., Haussler, C. A., Hsieh, J.-C., Thompson, P. D., Selznick, S. H., ... Jurutka, P. W. (1998). The nuclear vitamin D receptor: Biological and molecular regulatory properties revealed. *Journal of Bone and Mineral Research*, 13(3), 325–349. doi:10.1359/jbmr.1998.13.3.325
- Haussler, M. R., Whitfield, G. K., Kaneko, I., Haussler, C. A., Hsieh, D., Hsieh, J. C. ve Jurutka, P. W. (2013). Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcified Tissue International*, 92(2), 77–98. doi:10.1007/s00223-012-9619-0
- Haworth, S., Dodhia, S. A., West, N. X., Thomas, S. J., Timpson, N. J., Johansson, I., ... Dudding, T. (2021). Examining the causal association between 25-hydroxyvitamin D and caries in children and adults: A two-sample Mendelian randomization approach. *Wellcome Open Research*, 5, 1–27. doi:10.12688/wellcomeopenres.16369.2
- Heaney, R. P. ve Holick, M. F. (2011). Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(3), 455–457. doi:10.1002/jbmr.328
- Herzog, K., Scott, J. M., Hujoel, P. ve Seminario, A. L. (2016). Association of vitamin D and dental caries in children. *The Journal of the American Dental Association*, 147(6), 413–420. doi:10.1016/j.adaj.2015.12.013
- Hillmann, G. ve Geurtsen, W. (1996). Pathohistology of undecalcified primary teeth in vitamin D-resistant rickets review and report of two cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 82(2), 218–224. doi:10.1016/S1079-2104(96)80260-5
- Hintzpeter, B., Scheidt-Nave, C., Müller, M. J., Schenk, L. ve Mensink, G. B. M. (2008). Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *The Journal of Nutrition*, 138(8), 1482–1490. doi:10.1093/jn/138.8.1482
- Holick, M. F. (2006a). High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(3), 353–373. doi:10.4065/81.3.353
- Holick, M. F. (2006b). Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *Journal of Clinical Investigation*, 116(8), 2062–2072. doi:10.1172/JCI29449
- Holick, M. F. (2007). Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*,

- 357(3), 266–281. doi:10.1056/NEJMra070553
- Holick, M. F. (2010). Vitamin D: Extraskkeletal Health. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 39(2), 381–400.
doi:10.1016/j.ecl.2010.02.016
- Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., ... Weaver, C. M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(7), 1911–1930.
doi:10.1210/jc.2011-0385
- Holick, M. F. ve Chen, T. C. (2008). Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *American Journal of Clinical Nutrition*, 87(4), 1080–1086. doi:10.1093/ajcn/87.4.1080s
- Hollis, B. W. (2005). Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: Implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *The Journal of Nutrition*, 135(2), 317–322.
doi:10.1093/jn/135.2.317
- Hu, X. P., Li, Z. Q., Zhou, J. Y., Yu, Z. H., Zhang, J. M. ve Guo, M. L. (2015). Analysis of the association between polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and dental caries in a Chinese population. *Genetics and Molecular Research*, 14(3), 11631–11638. doi:10.4238/2015.September.28.15
- Hujoel, P. P. (2013). Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 71(2), 88–97.
doi:10.1111/j.1753-4887.2012.00544.x
- Hujoel, P. P. ve Lingström, P. (2017). Nutrition, dental caries and periodontal disease: a narrative review. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(18), 79–84.
doi:10.1111/jcpe.12672
- Institute of Medicine. (2011). *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. The National Academies Press. Washington, D.C.: National Academies Press.
doi:10.17226/13050
- Issa, L. L., Leong, G. M. ve Eisman, J. A. (1998). Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflammation Research*, 47(12), 451–475.
doi:10.1007/s000110050360
- Izakovicova Holla, L., Borilova Linhartova, P., Kastovsky, J., Bartosova, M., Musilova, K., Kukla, L. ve Kukletova, M. (2017). Vitamin D receptor TaqI

- gene polymorphism and dental caries in Czech children. *Caries Research*, 51(1), 7–11. doi:10.1159/000452635
- Jakubowska-pietkiewicz, E. ve Klich, I. (2013). Effect of vitamin D receptor gene (VDR) polymorphism on body height in children – own experience. *Postepy Hig Med Dosw*, 67, 873–878. <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1063747> adresinden erişildi.
- Jeon, S.-M. ve Shin, E.-A. (2018). Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Experimental & Molecular Medicine*, 50(4), 1–14. doi:10.1038/s12276-018-0038-9
- Jha, A., Jha, S., Shree, R., Kumar, A., Menka, K. ve Shrikaar, M. (2021). Association between serum ferritin, hemoglobin, vitamin d3, serum albumin, calcium, thyrotropin-releasing hormone with early childhood caries: A case–control study. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 14(5), 648–651. doi:10.5005/jp-journals-10005-2028
- Kale, S., Kakodkar, P., Shetiya, S. ve Abdulkader, R. (2020). Prevalence of dental caries among children aged 5-15 years from 9 countries in the Eastern Mediterranean Region: a meta-analysis. *World Health Organization*, 26(6), 726–735. doi:10.6719/emhj.20.050
- Karabekiroğlu, S., Öncü, E., Kaplanoğlu, K. ve Ünlü, N. (2015). Okul çağındaki çocuklarda diş hekimi ziyaret sıklığının çürük deneyimi ve ağız sağlığı faktörleri üzerine etkisi. *Selcuk Dental Journal*, 2(2), 58–58. doi:10.15311/1441.272608
- Kim, I. J. cross-sectional study on the association between vitamin D. levels and caries in the permanent dentition of K. children, Lee, H. S., Ju, H. J., Na, J. Y. ve Oh, H. W. (2018). A cross-sectional study on the association between vitamin D levels and caries in the permanent dentition of Korean children. *BMC Oral Health*, 18(1), 1–6. doi:10.1186/s12903-018-0505-7
- Kitagawa, I., Kitagawa, Y., Kawase, Y., Nagaya, T. ve Tokudome, S. (1998). Advanced onset of menarche and higher bone mineral density depending on vitamin D receptor gene polymorphism. *European Journal of Endocrinology*, 139(5), 522–527. doi:10.1530/eje.0.1390522
- Klein, H., Palmer, C. E. ve Knutson, J. W. (1938). Studies on dental caries: Dental Status and Dental Needs of Elementary School Children. *Public Health Reports*, 53(19), 751. doi:10.2307/4582532

- Kocat, S., Sel, R. K. ve Kasap, H. (2011). Osteoporoz ve ilişkili genler: VDR, ESR ve COL1A1. *Arşiv*, 20, 246–269.
- Krawiec, M. ve Dominiak, M. (2021). Prospective evaluation of vitamin D levels in dental treated patients: A screening study. *Dental and Medical Problems*, 58(3), 321–326. doi:10.17219/dmp/134911
- Krishnan, R., Kumar, V., Ramesh, M. ve Stephen, A. (2015). Prevalence of early childhood caries and its risk factors in 18-72 month old children in Salem, Tamil Nadu. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 5(2), 95. doi:10.4103/2231-0762.155731
- Küchler, E. C., Carelli, J., Morais, N. D., Brancher, J. A., de França Lopes, C. M. C., Baratto-Filho, F., ... Kirschneck, C. (2021). Assessing the association between vitamin D receptor and dental age variability. *Clinical Oral Investigations*, 4(1), 6. doi:10.1007/s00784-021-04140-y
- Kühnisch, J., Thiering, E., Heinrich-Weltzien, R., Hellwig, E., Hickel, R. ve Heinrich, J. (2017). Fluoride/vitamin D tablet supplementation in infants—effects on dental health after 10 years. *Clinical Oral Investigations*, 21(7), 2283–2290. doi:10.1007/s00784-016-2021-y
- Lei, W., Tian, H. ve Xia, Y. (2021). Association between the TaqI (rs731236 T>C) gene polymorphism and dental caries risk: A meta-analysis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 25(5), 368–375. doi:10.1089/gtmb.2020.0263
- Li, Y., Wulaerhan, J., Liu, Y., Abudureyimu, A. ve Zhao, J. (2017). Prevalence of severe early childhood caries and associated socioeconomic and behavioral factors in Xinjiang, China: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*, 17(1), 144. doi:10.1186/s12903-017-0432-z
- Logan WHG, K. R. (1933). Dental growth and development: An introduction. *J Am Dent Assoc*, 20(3), 379–427. doi:10.1159/000242399
- Lopez, A.-G., Kerlan, V. ve Desailoud, R. (2021). Non-classical effects of vitamin D: Non-bone effects of vitamin D. *Annales d'Endocrinologie*, 82(1), 43–51. doi:10.1016/j.ando.2020.12.002
- Machado de Souza, C., Ribeiro Braosi, A. P., Luczyszyn, S. M., Rodrigues Ávila, A., Barbosa de Brito Jr., R., Aparecido Ignácio, S., ... Trevilatto, P. C. (2007). Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to chronic kidney disease and periodontitis. *Blood Purification*, 25(5–6), 411–419. doi:10.1159/000109235

- MacKeown, J. M., Cleaton-Jones, P. E. ve Fatti, P. (2003). Caries and micronutrient intake among urban South African children: A cohort study. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 31(3), 213–220. doi:10.1034/j.1600-0528.2003.00042.x
- Madalena, I. R., Xavier, T. A., Cruz, G. V., Brancher, J. A., da Silva, L. A. B., Paza, A. O., ... Kuchler, E. C. (2020). Evaluation of vitamin D receptor genetic polymorphisms with dental caries and developmental defects of enamel in Brazilian children. *Pediatric Dental Journal*, 30(3), 161–166. doi:10.1016/j.pdj.2020.06.003
- Maeda, S. S., Kunii, I. S., Hayashi, L. ve Lazaretti-Castro, M. (2007). The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of São Paulo, Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40(12), 1653–1659. doi:10.1590/S0100-879X2006005000162
- Malloy, P. J., Tasic, V., Taha, D., Tütüncüler, F., Ying, G. S., Yin, L. K., ... Feldman, D. (2014). Vitamin D receptor mutations in patients with hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Molecular Genetics and Metabolism*, 111(1), 33–40. doi:10.1016/j.ymgme.2013.10.014
- Malodobra-Mazur, M., Paduch, A., Lebioda, A., Konopacka, M., Rogolinski, J., Szymczyk, C., ... Dobosz, T. (2012). VDR gene single nucleotide polymorphisms and their association with risk of oral cavity carcinoma. *Acta Biochimica Polonica*, 59(4), 627–630. doi:10.18388/abp.2012_2102
- Mellanby, M. ve Pattison, C. L. (1928). The action of vitamin D in preventing the spread and promoting the arrest of caries in children. *BMJ*, 2(3545), 1079–1082. doi:10.1136/bmj.2.3545.1079
- Miyamoto, K., Kesterson, R. A., Yamamoto, H., Taketani, Y., Nishiwaki, E., Tatsumi, S., ... Pike, J. W. (1997). Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Molecular Endocrinology*, 11(8), 1165–1179. doi:10.1210/me.11.8.1165
- Mizwicki, M. T. ve Norman, A. W. (2009). The vitamin D sterol–Vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Science Signaling*, 2(75), 1–15. doi:10.1126/scisignal.275re4
- Moan, J., Porojnicu, A. C., Dahlback, A. ve Setlow, R. B. (2008). Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun

- exposure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(2), 668–673. doi:10.1073/pnas.0710615105
- Napimoga, M. H., Höfling, J. F., Klein, M. I., Kamiya, R. U. ve Gonçalves, R. B. (2005). Transmission, diversity and virulence factors of *Streptococcus mutans* genotypes. *Journal of Oral Science*, 47(2), 59–64. doi:10.2334/josnusd.47.59
- Narvaez, C. J., Zinser, G. ve Welsh, J. (2001). Functions of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 in mammary gland: from normal development to breast cancer. *Steroids*, 66(3–5), 301–308. doi:10.1016/S0039-128X(00)00202-6
- Navarro, C. L. A., Grgic, O., Trajanoska, K., Van Der Tas, J. T., Rivadeneira, F., Wolvius, E. B., ... Kragt, L. (2021). Associations between prenatal, perinatal, and early childhood vitamin D status and risk of dental caries at 6 Years. *Journal of Nutrition*, 151(7), 1993–2000. doi:10.1093/jn/nxab075
- Olczak-Kowalczyk, D., Kaczmarek, U., Gozdowski, D. ve Turska-Szybka, A. (2021). Association of parental-reported vitamin D supplementation with dental caries of 3-year-old children in Poland: a cross-sectional study. *Clinical Oral Investigations*, 25(11), 6147–6158. doi:10.1007/s00784-021-03914-8
- Palacios, C., Joshipura, K. ve Willett, W. (2009). Nutrition and health: guidelines for dental practitioners. *Oral Diseases*, 15(6), 369–381. doi:10.1111/j.1601-0825.2009.01571.x
- Parthasarathy, P., Priya, V. ve Gayathri, R. (2016). Relationship between vitamin D and dental caries- Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(6), 459–460.
- Pavlesen, S., Mai, X., Wactawski-Wende, J., LaMonte, M. J., Hovey, K. M., Genco, R. J. ve Millen, A. E. (2016). Vitamin D status and tooth loss in postmenopausal females: The buffalo osteoporosis and periodontal disease study. *Journal of Periodontology*, 87(8), 852–863. doi:10.1902/jop.2016.150733
- Pearce, S. H. S. ve Cheetham, T. D. (2010). Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ*, 340, 5664–5664. doi:10.1136/bmj.b5664
- Phantumvanit, P., Makino, Y., Ogawa, H., Rugg-Gunn, A., Moynihan, P., Petersen, P. E., ... Ungchusak, C. (2018). WHO global consultation on public health intervention against early childhood caries. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 46(3), 280–287. doi:10.1111/cdoe.12362
- Pilz, S., Zittermann, A., Trummer, C., Theiler-Schwetz, V., Lerchbaum, E., Keppel, M. H., ... Pandis, M. (2019). Vitamin D testing and treatment: A narrative

- review of current evidence. *Endocrine Connections*, 8(2), R27–R43.
doi:10.1530/EC-18-0432
- Pludowski, P., Holick, M. F., Grant, W. B., Konstantynowicz, J., Mascarenhas, M. R., Haq, A., ... Wimalawansa, S. J. (2018). Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 175, 125–135. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.01.021
- Protyusha, G. ve Sundharam, Bs. (2021). Analysis of the association between polymorphisms in Vitamin D receptor gene and dental caries. *Indian Journal of Dental Research*, 32(1), 3. doi:10.4103/ijdr.IJDR_189_19
- Reed, S. G., Voronca, D., Wingate, J. S., Murali, M., Lawson, A. B., Hulsey, T. C., ... Wagner, C. L. (2017). Prenatal vitamin D and enamel hypoplasia in human primary maxillary central incisors: A pilot study. *Pediatric Dental Journal*, 27(1), 21–28. doi:10.1016/j.pdj.2016.08.001
- Revision, L. (2018). Policy on early childhood caries (ECC): Classifications, consequences, and preventive strategies. *Pediatric Dentistry*, 40(6), 60–62.
- Ross, A. C., Manson, J. A. E., Abrams, S. A., Aloia, J. F., Brannon, P. M., Clinton, S. K., ... Shapses, S. A. (2011). The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(1), 53–58.
doi:10.1210/jc.2010-2704
- Ruiz-Ballesteros, A. I., Meza-Meza, M. R., Vizmanos-Lamotte, B., Parra-Rojas, I. ve de la Cruz-Mosso, U. (2020). Association of vitamin D metabolism gene polymorphisms with autoimmunity: Evidence in population genetic studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(24), 1–24.
doi:10.3390/ijms21249626
- Rusinska, A., Pludowski, P., Walczak, M., Borszewska-Kornacka, M. K., Bossowski, A., Chlebna-Sokół, D., ... Zygmunt, A. (2018). Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland-Recommendations of the Polish society of pediatric endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of national specialist c. *Frontiers in Endocrinology*, 9(MAY).
doi:10.3389/fendo.2018.00246
- Sabbah, W. A. ve Stewart, B. L. (2003). Prevalence and determinants of caries among 1-5 year-old Saudi children in Tabuk , Saudi Arabia. *Saudi Dental*

Journal, 15(3), 131–135.

- Sadeghi, M., Golshah, A., Godiny, M., Sharifi, R., Khavid, A., Nikkerdar, N. ve Tadakamadla, S. K. (2021). The most common vitamin D receptor polymorphisms (ApaI, FokI, TaqI, BsmI, and BglI) in children with dental caries: A systematic review and meta-analysis. *Children*, 8(4), 302. doi:10.3390/children8040302
- Scardina, G. A. ve Messina, P. (2012). Good oral health and diet. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 1–8. doi:10.1155/2012/720692
- Schroth, R.J., Rabbani, R., Loewen, G. ve Moffatt, M. E. (2016a). Vitamin D and Dental Caries in Children. *Journal of Dental Research*, 95(2), 173–179. doi:10.1177/0022034515616335
- Schroth, R.J., Rabbani, R., Loewen, G. ve Moffatt, M. E. (2016b). Vitamin D and Dental Caries in Children. *Journal of Dental Research*, 95(2), 173–179. doi:10.1177/0022034515616335
- Schroth, Robert J., Levi, J. A., Sellers, E. A., Friel, J., Kliewer, E. ve Moffatt, M. E. K. (2013). Vitamin D status of children with severe early childhood caries: A case-control study. *BMC Pediatrics*, 13(1), 1. doi:10.1186/1471-2431-13-174
- Selwitz, R. H., Ismail, A. I. ve Pitts, N. B. (2007). Dental caries. *The Lancet*, 369(9555), 51–59. doi:10.1016/S0140-6736(07)60031-2
- Seminario, A. L., Jumani, K., Velan, E., Scott, J. M., Latimer, J. ve Schroth, R. J. (2018). Suboptimal serum vitamin D associated with early childhood caries in special health care needs children. *Journal of dentistry for children (Chicago, Ill.)*, 85(3), 93–101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30869584> adresinden erişildi.
- Seminario, A. L. ve Velan, E. (2016). Vitamin D and dental caries in primary dentition. *Journal of Dentistry for Children*, 83(3), 114–119.
- Sharma, U., Pal, D. ve Prasad, R. (2014). Alkaline phosphatase: An overview. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 29(3), 269–278. doi:10.1007/s12291-013-0408-y
- Silva, C. C., Gavinha, S., Manso, M. C., Rodrigues, R., Martins, S., Guimarães, J. T., ... Melo, P. (2021). Serum levels of vitamin D and dental caries in 7-year-old children in Porto metropolitan area. *Nutrients*, 13(1), 166. doi:10.3390/nu13010166
- Silva, C. C., Mendes, R., da Conceição Manso, M., Gavinha, S. ve Melo, P. (2020).

- Prenatal or childhood serum levels of vitamin D and dental caries in paediatric patients: A systematic review. *Oral health & preventive dentistry*, 18(1), 653–667. doi:10.3290/j.ohpd.a45089
- Singleton, R., Day, G., Thomas, T., Schroth, R., Klejka, J., Lenaker, D. ve Berner, J. (2019). Association of maternal Vitamin D deficiency with early childhood caries. *Journal of Dental Research*, 98(5), 549–555. doi:10.1177/0022034519834518
- Ślebioda, Z., Szponar, E. ve Dorocka-Bobkowska, B. (2016a). Vitamin D and Its Relevance in the Etiopathogenesis of Oral Cavity Diseases. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 64(5), 385–397. doi:10.1007/s00005-016-0384-z
- Ślebioda, Z., Szponar, E. ve Dorocka-Bobkowska, B. (2016b). Vitamin D and its relevance in the etiopathogenesis of oral cavity diseases. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 64(5), 385–397. doi:10.1007/s00005-016-0384-z
- Spiro, A. ve Buttriss, J. L. (2014). Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutrition Bulletin*, 39(4), 322–350. doi:10.1111/nbu.12108
- Staud, R. (2005). Vitamin D: More than just affecting calcium and bone. *Current Rheumatology Reports*, 7(5), 356–364. doi:10.1007/s11926-005-0020-0
- Steenbock, H. ve Black, A. (1924). Fat-soluble vitamins. *Journal of Biological Chemistry*, 61(2), 405–422. doi:10.1016/S0021-9258(18)85139-0
- Szodoray, P., Nakken, B., Gaal, J., Jonsson, R., Szegedi, A., Zold, E., ... Bodolay, E. (2008). The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scandinavian Journal of Immunology*, 68(3), 261–269. doi:10.1111/j.1365-3083.2008.02127.x
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2015). *Pediatric popülasyonda yürütülen klinik araştırmalarda etik yaklaşımlara ilişkin kılavuz*. T.C. Sağlık Bakanlığı. <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/2382> adresinden erişildi.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2020). *Toplu beslenme sistemleri (toplu tüketim yerleri) için ulusal menü planlama ve uygulama rehberi*.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2021). *Türkiye ağız ve diş sağlığı araştırma raporu 2018*. *Gastronomía ecuatoriana y turismo local* (C. 1).
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (2016a). *Türkiye Beslenme Rehberi 2015 (TÜBER)*. http://beslenme.gov.tr/content/files/Tuz/17_ocak_tu_ber_ingilizce_.pdf

adresinden erişildi.

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (2016b). *Türkiye Beslenme Rehberi 2015 (TÜBER)* (C. 2015).

Taylor, G. F. ve Marshall Day, C. D. (1939). Relation of vitamin D and mineral deficiencies. *BMJ*, 919–921.

Taymans, S. E., Pack, S., Pak, E., Orban, Z., Barsony, J., Zhuang, Z. ve Stratakis, C. A. (1999). The human vitamin D receptor gene (VDR) is localized to region 12cen- q12 by fluorescent in situ hybridization and radiation hybrid mapping: Genetic and physical VDR map. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14(7), 1163–1166. doi:10.1359/jbmr.1999.14.7.1163

Theodoratou, E., Tzoulaki, I., Zgaga, L. ve Ioannidis, J. P. A. (2014). Vitamin D and multiple health outcomes: Umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ (Online)*, 348(April), 1–19. doi:10.1136/bmj.g2035

Thieman, W. J. ve Palladino, M. A. (2013). *Biyoteknolojiye Giriş. Palme Yayınevi*. <https://ws1.turcademy.com/ww/webviewer.php?doc=78277> adresinden erişildi.

Uday, S. ve Högl, W. (2017). Nutritional rickets and osteomalacia in the twenty-first century: Revised concepts, public health, and prevention strategies. *Current Osteoporosis Reports*, 15(4), 293–302. doi:10.1007/s11914-017-0383-y

Ulucan, K., Akyüz, S., Özbay, G., Pekiner, F. N. ve İlter Güney, A. (2013). Evaluation of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms (FokI, TaqI and ApaI) in a family with dentinogenesis imperfecta. *Cytology and Genetics*, 47(5), 282–286. doi:10.3103/S0095452713050101

Uwitonze, A. M., Rahman, S., Ojeh, N., Grant, W. B., Kaur, H., Haq, A. ve Razzaque, M. S. (2020). Oral manifestations of magnesium and vitamin D inadequacy. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 200(February), 105636. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105636

van der Tas, J. T., Elfrink, M. E. C., Heijboer, A. C., Rivadeneira, F., Jaddoe, V. W. V., Tiemeier, H., ... Voortman, T. (2018). Foetal, neonatal and child vitamin D status and enamel hypomineralization. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 46(4), 343–351. doi:10.1111/cdoe.12372

Wacker, M. ve Holiack, M. F. (2013). Vitamin D-effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 5(1), 111–148. doi:10.3390/nu5010111

- Watson, R. R. (2013). *Handbook of vitamin D in human health*. (R. R. Watson, Ed.) (C. 4). The Netherlands. doi:10.3920/978-90-8686-765-3
- Williams, T. L., Boyle, J., Mittermuller, B., Carrico, C. ve Schroth, R. J. (2021). Association between Vitamin D and Dental Caries in a Sample of Canadian and American Preschool-Aged Children. *Nutrients*, 13(12), 4465. doi:10.3390/nu13124465
- Wójcik, D., Krzewska, A., Szalewski, L., Pietryka-Michałowska, E., Szalewska, M., Krzewski, S., ... Beń-Skowronek, I. (2018). Dental caries and Vitamin D 3 in children with growth hormone deficiency. *Medicine (United States)*, 97(8), 9811. doi:10.1097/MD.00000000000009811
- Wójcik, D., Szalewski, L., Pietryka-Michałowska, E., Borowicz, J., Pels, E. ve Beń-Skowronek, I. (2019). Vitamin D3 and dental caries in children with growth hormone deficiency. *International Journal of Endocrinology*, 8. doi:10.1155/2019/2172137
- Wooding, S. P., Watkins, W. S., Bamshad, M. J., Dunn, D. M., Weiss, R. B. ve Jorde, L. B. (2002). DNA Sequence Variation in a 3.7-kb Noncoding Sequence 5' of the CYP1A2 Gene: Implications for Human Population History and Natural Selection. *The American Journal of Human Genetics*, 71(3), 528–542. doi:10.1086/342260
- World Health Organization. (1997). Oral health surveys basic methods. *World Health Organization*,. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41905> adresinden erişildi.
- Yang, L., Ma, J., Zhang, X., Fan, Y. ve Wang, L. (2012). Protective role of the vitamin D receptor. *Cellular Immunology*, 279(2), 160–166. doi:10.1016/j.cellimm.2012.10.002
- Ye, W. Z., Reis, A. F. ve Velho, G. (2000). Identification of a novel Tru9 I polymorphism in the human vitamin D receptor gene. *Journal of Human Genetics*, 45(1), 56–57. doi:10.1007/s100380050011
- Youssef, D. A. A. implications of vitamin D., Miller, C. W. T., El-Abbassi, A. M., Cutchins, D. C., Cutchins, C., Grant, W. B. ve Peiris, A. N. (2011). Antimicrobial implications of vitamin D. *Dermato-Endocrinology*, 3(4), 220–229. doi:10.4161/derm.3.4.15027
- Yu, M., Jiang, Q. Z., Sun, Z. Y., Kong, Y. Y. ve Chen, Z. (2017). Association between single nucleotide polymorphisms in Vitamin D receptor gene

- polymorphisms and permanent tooth caries susceptibility to permanent tooth caries in Chinese adolescent. *BioMed Research International*, 4096316.
doi:10.1155/2017/4096316
- Zhan, Y., Samietz, S., Holtfreter, B., Hannemann, A., Meisel, P., Nauck, M., ... Kocher, T. (2014). Prospective study of serum 25-hydroxy vitamin d and tooth loss. *Journal of Dental Research*, 93(7), 639–644.
doi:10.1177/0022034514534985
- Zhang, X., Beck, P., Rahemtulla, F. ve Thomas, H. F. (2009). Regulation of enamel and dentin mineralization by vitamin D receptor. *Front Oral Biol*, 13, 102–109.
doi:10.1159/000242400
- Zhou, F., Zhou, Y. ve Shi, J. (2020). The association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and dental caries in US adults. *Oral Diseases*, 26(7), 1537–1547. doi:10.1111/odi.13360
- Zhou, H., Xu, C. ve Gu, M. (2009). Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and Graves' disease: a meta-analysis. *Clinical Endocrinology*, 70(6), 938–945.
doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03413.x
- Zmuda, J. M., Cauley, J. A. ve Ferrell, R. E. (2000). Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiologic Reviews*, 22(2), 203–217.
doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a018033

Ekler

EK-1: Etik Kurul Onay Belgesi

T.C. EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel : 0 232 390 2134 e-mail: egetaek@gmail.com
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

Microsoft Teams Programı ile Teletoplantı gerçekleştirilmiştir.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Arzu Aykut YETKİNER
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Prof. Dr. Fahinur Ertuğrul, Doç. Dr. Ayşe Aykut, Doç. Dr. Feyza Koç Doç. Dr. Burcu Barutçuoğlu, Dt. Ece Şengün Berber, Uzm. Dr. Merve TOSYALI Ar. Gör. Mert PEKERBAŞ	
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı	
DESTEKLEYİCİ	Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP)	
ARAŞTIRMA TİPİ	Kesitsel-Vaka Kontrol	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	☒
BİLGİLENDİRME FORMU	☒	
VERİ İZLEME FORMU/ ANKET	☒	
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
DİĞER	☒	

KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 22-4T/52	Tarih: 07.04.2022
Kurulumuzdan tarih 26.08.2021 ve 21-8T/64 numaralı karar ile onayı alınan araştırmanın başvuru formundaki bilgiler (Ar. Gör. Mert PEKERBAŞ' ın yardımcı araştırmacı olarak eklenmesi) ile ilgili bilgilendirme formu etik açıdan uygun bulunduğu toplantıya katılan etik kurul üyelerince oy birliği ile karar verilmiştir.		

EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Güzide AKSU					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	Dişçi (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Güzide AKSU Başkan	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Ceyda KABAROĞLU (Başkan Yardımcısı)	Klinik Biyokimya	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D. Klinik Biyokimya B.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Dr. Öğr. Üyesi Aysun EKŞİOĞLU Üye (Raportör)	Ebelik A.D.	Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Anabilim Dalı	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Zeliha KERRY Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU Üye	Halk Sağlığı A.D.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/ Adı/Soyadı:
Prof. Dr. Güzide AKSU

Etik Kurul Onay Belgesi

Belge Kodu	Tarih / No	Sayfa
22	07.04.2022	1/2



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel: 0 232 390 2134 e-mail: egetask@gmail.com
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI Çocuklarda 25-Hidroksivitamin D Düzeyleri ve VDR Gen Varyantları ile Diş Çürükleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu: 22-4T/52				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dali	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Çağdaş EKER Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. H. Oya TÜRKÖĞLU Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Meltem SEZİŞ DEMİRCİ Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Şafak DAĞHAN Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği A.D.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Ahmet ÖZGÜR YENİEL Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Banu SARSIK KUMBARACI Üye	Patoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Gülbün RUDARLI NALÇAKAN Üye	Hareket ve Antrenman Bilimleri	Ege Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Hareket ve Antrenman Bilimleri AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Mustafa Nuri DENİZ Üye	Anestezi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Tahir ATİK Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıya Katılmadı

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Bulunmayan Çocuk
Klinik Araştırmalar
Kurulundan

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik Madde 8/c bendi gereğince araştırma ile ilgili
tarafından atanmıştır.
Üzere kadın hastalıkları ve doğum uzmanı bir hekim, dosyanın değerlendirilmesi için

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/ Adı/Soyadı
Prof. Dr. Güzide A.

Araştırma Başvurusu Onay Belgesi

Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su	Sayfa
22	28.09.2011/05	2/2

EK-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın Adı : ÇOCUKLARDA 25-HIDROKSİVİTAMİN D DÜZEYLERİ VE VDR GEN VARYANTLARI İLE DİŞ ÇÜRÜKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmanın amacı çocuk hastalarda D vitamini düzeyleri ve ilgili gendeki varyasyonlar ile çürük sıklığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için çocuğunuzun 3-6 yaşları arasında olması, sistemik olarak herhangi bir hastalığının bulunmaması gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Çocuğunuza konu ile ilgili anlayabileceği şekilde bilgilendirme yapılacaktır. Çocuğunuzun doktorunuz tarafından istenen rutin kan alma işlemi sırasında D vitamini düzeyinin de ölçülmesi ve ilgili genetik varyasyon testinin yapılması için istek yapılacaktır. Alınan kan örneğinden gerekli biyokimyasal ve genetik testler yapılacaktır. Kan alma merkezinin yanında bulunan diş kliniğinde çocuğunuzun dişleri ayna ile muayene edilecek ve varsa çürük dişleri belirlenecektir. Sonuçlar birbiriyle kıyaslanacak ve size bilgi verilecektir, tedavi gerekliliği durumunda bilgilendirmeler ve yönlendirmeler yapılacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak belirtilen çalışma aşamalarını izlemeniz ve yönlendirmelere uymanız gerekmektedir. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 128' dir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için uygulama aşaması için öngörülen süre 1 gündür.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırma sonucunda, çocuğunuzun, günümüzde birçok hastalık ile ilişkisi bulunmuş olan D vitamini düzeyi ölçülerek bunun çürük ile ilişkisi gösterilecektir, ek olarak rutin biyokimyasal analizleri yapılacaktır. İlgili gendeki varyasyonlar araştırılacak ve konu ile ilgili bilgilendirme yapılacaktır. Çalışma esnasında çocuğunuzun ağız içi muayenesi yapılacak olup gerekli tedaviler konusunda bilgilendirmeler ve yönlendirmeler yapılacaktır. Çalışma sonucunda çürük riskini etkileyen faktörlerden biri olan D vitaminiye bağlı çocuğunuzun dişlerinde çürük olmasına yatkınlık olup olmadığı değerlendirilecektir. D vitamini eksikliği söz konusu ise ilgili yönlendirmeler yapılacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Bu uygulamaların yapımı rutin kan alma işlemlerine ek bir risk taşımamaktadır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besinler yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

08.04.2020

Araştırmanın Adı : ÇOCUKLARDA 25-HIDROKSİVİTAMİN D DÜZEYLERİ VE VDR GEN VARYANTLARI İLE DIŞ ÇÜRÜKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uygulanan tahlil ve muayene aşamalarına uymamanız durumlarında doktorunuz sizi çalışmadan çıkarabilir.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Doç. Dr. Arzu Aykut Yetkiner tarafından karşılanacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 02323112700 no.lu telefondan Doç. Dr. Arzu Aykut Yetkiner'e başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında olduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen kurumlar Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi' dir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDIR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

08.04.2020

Araştırmanın Adı : ÇOCUKLARDA 25-HIDROKSİVİTAMİN D DÜZEYLERİ VE VDR GEN VARYANTLARI İLE DIŞ ÇÜRÜKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI	Ece Şengün Berber	
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

08.04.2020

EK-3: Olgu Rapor Formu

Çocuklarda 25-Hidroksivitamin D Düzeyleri ve VDR Gen Varyantları ile Diş Çürükleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

OLGU RAPOR FORMU

OLGU NO:

TARİH:

CİNSİYET:

DOĞUM TARİHİ:

GRUP:

(Çürüksüz A grubu)
(Çürüklü B grubu)

Ten Rengi:

dft skor:

25-Hidroksivitamin D seviyesi:

VDR gen varyasyonu:

Not:

Biyokimyasal sonuçlar:

Kalsiyum :

ALP :

Fosfor :

Hemogram :

EK-4: Anket

Çocuklarda 25-Hidroksivitamin D Düzeyleri ve VDR Gen Varyantları ile Diş Çürükleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

ANKET FORMU

- 1) Çocuğunuzun dişleri günde kaç kez fırçalanıyor?
a. Hiç b. 1 kez c. 2 veya daha fazla
- 2) Çocuğunuzun dişleri kimin tarafından fırçalanıyor?
a. Kendisi b. Ebeveyn gözetiminde c. Ebeveyn tarafından
- 3) 6 ayda bir düzenli diş hekimi kontrolleri yapıyor mu?
a. Evet b. 6 aydan fazla aralıklarla c. Hayır
- 4) Çocuğunuzun dişlerine 6 ay içinde flor vernik/jel uygulaması yapıldı mı?
a. Evet b. Hayır
- 5) Florlu diş macunu kullanıyor musunuz?
a. Evet b. Hayır
- 6) Çocuğunuz ana öğünler arasında şeker tüketiyor mu?
b. Hiç b. Nadiren c. Her gün
- 7) Daha önce çocuğunuzun D vitamini ölçümü yapıldı mı?
a. Evet b. Hayır
- 8) Çocuğunuz D vitamini takviyesi veya multivitamin alıyor mu?
a. Evet b. Hayır
- 9) Süt, peynir, yumurta, balık besinlerini tüketiyor mu?
a. En az 2 sini yemiyor b. Nadiren c. Her gün en az birini yiyor

Teşekkür

Doktora eğitimimin başından itibaren bana her konuda yol gösteren, tez konumun belirlenmesinden sonuç aşamasına kadar geçen uzun ve yoğun süreçte desteğini benden esirgemeyen, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve gurur duyduğum doktora danışmanım, saygıdeğer hocam Doç. Dr. Arzu AYKUT YETKİNER'e,

Tez konumun belirlenmesi, kurgulanması ve uygulanması aşamalarında her türlü desteği veren, bilgileriyle çalışmamı yönlendiren Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sayın Fahinur ERTUĞRUL, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Sayın Ayça AYKUT'a, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Sosyal Pediatri Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Sayın Feyza KOÇ'a, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Sayın Burcu BARUTÇUOĞLU'na, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Sosyal Pediatri Bilim Dalı öğretim elemanı Uzm. Dr. Merve TOSYALI'ya, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Ar. Gör. Mert PEKERBAŞ'a,

Çalışmaya katılan hastaların çalışmaya dahil edilmesi ve uygulama aşamalarında destek veren Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim görevlisi Öğr. Gör. Dr. Burçe Emine DÖRTKARDEŞLER'e, başta Mesut TİRİL ve Nuran TONBUL olmak üzere tüm Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları personeli ile Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Kan Alma Birimi ekibine,

İstatistiksel verilerin analiz edilmesinde desteğini esirgemeyen Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Sayın Timur KÖSE'ye ve sonuçların yorumlanması aşamalarında beni yönlendiren ve desteğini esirgemeyen Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Sayın Pınar OKYAY'a,

Doktora eğitimim süresince pratik ve teorik olarak gelişmemde katkıda bulunan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine,

Doktoraya başladığım günden bu yana birlikte çalışmayı keyifli hale getiren ve her türlü sıkıntıyı katlanabilir yapan, güzel anılar biriktirmemi sağlayan başta Funda GÖKIRMAK, Cansu ERTAŞ BİNGÖL, Özge İrem CAN KOLCU, Ebru KELEŞ GÜLBAHÇE ve Özgün ALP ÜNLÜ olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

bölümümüz hemşirelerine ve çalışanlarına,

Hayatım boyunca benden hiçbir zaman destek ve sevgilerini esirgemeyen, sonsuz sabır ve özveriyle hep yanımda olup beni bugünlere getiren, tüm bu zorlu süreci benimle paylaşan, yaşamımın her anında maddi manevi her zaman arkamda duran canım annem Behice ŞENGÜN, canım babam İsmail ŞENGÜN ve sevgili kardeşlerim Emre ŞENGÜN ve Pelin ŞENGÜN'e,

Doktora süresince ve hayatımın geri kalanında destek, sabır, anlayış ve dostluklarını her zaman hissettiğim, her ihtiyacım olduğunda yanımda olan dostlarım Ezgi KARATAŞ ve Özge DÖNMEZ TARAKÇI'ya

Son olarak hayatımın her alanında destek ve sevgisini her zaman hissettiğim, sonsuz sabır, anlayış ve özveriyle hep yanımda olan, tüm zorlu süreci benimle paylaşan ve tamamlamamda en büyük destekçim olan, maddi manevi her zaman arkamda duran canım eşim Mehmet Gökay BERBER'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İzmir, Haziran 2022

Dt. Ece ŞENGÜN BERBER

Özgeçmiş

İlk öğrenimimi İzmir Misak-1 Milli İlköğretim Okulunda tamamladıktan sonra orta öğrenimimi İzmir 60. Yıl Anadolu Lisesinde tamamladım. 2009 yılında Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde yüksek öğrenimime başladım. 2015 yılında mezun oldum. 2016 yılında Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsüne bağlı olarak Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Ana Bilim Dalında doktora programına başladım.

